

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Kurt Schürmann

Zur Klinik und Endokrinologie
der Hypophysenadenome

von
Adelheid Zimmer

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546219_0104

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Kurt Schürmann

Zur Klinik und Endokrinologie der Hypophysenadenome

Bericht über 30 chromophobe, 5 eosinophile
und 3 mischzellige Adenome

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Adelheid Zimmer
aus Saarbrücken

Mainz 1967

Dekan: Professor Dr. Dr. Thews
Referent: Professor Dr. Schürmann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Allgemeines zur Pathologie und Diagnostik der Hypophysenadenome	9
B. Eigene Untersuchungen vor und nach der Operation	
a) bei 30 Patienten mit chromophobem Adenom	17
b) bei 8 Patienten mit eosinophilem Adenom bzw. Mischtypadenom von vorwiegend eosinophilem Charakter	34
C. Ergebnisse und Diskussion	39
D. Zusammenfassung	49
E. Dokumentation der Fälle	50
F. Literaturverzeichnis	52

A. Allgemeines zur Pathophysiologie und Diagnostik der Hypophysenadenome.

In dem Maße, in dem unsere Kenntnis über die Funktion der Hypophyse zugenommen hat, wurde auch die Interpretation der Pathophysiologie in Fällen von Hypophysenadenomen schwieriger. Nach wie vor kann als sicher angenommen werden, daß der Hypophysenvorderlappen sechs Hormone an den Organismus abgibt, nämlich das somatotrope Hormon (STH), das Thyreoideastimulierende Hormon (TSH), das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und die drei Gonadotropine. Das Melanocyten-stimulierende Hormon (MSH) wird nach SHEEHAN (1955) im Hypophysenmittellappen gebildet, seine Produktion durch die Nebennierenrinden-Hormone Aldosteron und Hydrocortison in Wechselwirkung reguliert. Andere Autoren (COMBINED STAFF CLINIC, 1963) berichten von der Wahrscheinlichkeit der MSH-Bildung in den basophilen Zellen der Adenohypophyse. Dafür spräche auch eine Mitteilung von HOFF (1962), daß das MSH kein gesondertes Hormon, sondern ein Teil des ACTH sein könnte, mit dem es in einer Reihe von Aminosäuren übereinstimmt. Das „diabetogene Prinzip“ des Hypophysenvorderlappens konnte als mit STH identisch erwiesen werden: STH fördert die Synthese von Eiweiß aus mobilisiertem Depotfett, jedoch nur in Synergismus mit Insulin. Da der erwachsene Organismus diese Eiweißbausteine nicht verwertet, werden sie zu Glucose umgebaut und führen über einen Blutzuckeranstieg zum Mehrbedarf an Insulin. Erschöpfen sich die B-Zellen des Pankreas, so kommt es schließlich zum irreversiblen metahypophysären Diabetes mellitus (HOFF, 1962).

Die Abgabe der Vorderlappenhormone erfolgt einmal nach einem Rückkoppelungsmechanismus, dem sogenannten „feed-back“, zum anderen durch Reize vom Hypothalamus aus in Form nicht näher bestimmter Hormone, die über den Blutstrom direkt zum Hypophysenvorderlappen gelangen (RANDALL, 1962).

Zum Hypophysenhinterlappen bestehen neben den funktionellen auch anatomische Verbindungen vom Hypothalamus her. Das Adiuretin oder Vasopressin wird in den Nuclei paraventricularis und supraopticus gebildet, entlang dem Tractus supraopticohypophyseus als Transportweg in die Neurohypophyse geleitet und dort gestapelt (HOFF, 1962; RANDALL, 1962). Auf nervöse Reize vom Hypothalamus hin wird es freigesetzt und bewirkt eine fakultative Wasserrückresorption in den distalen Nierentubuli. Fehlt das antidiuretische Hormon – durch Zerstörung der hypothalamischen Zentren oder der oberen Anteile des Hypophysenstiels – so ist die Urinmenge proportional der Menge gelöster Stoffe, die ausgeschieden werden müssen. Da Glucocorticoide, Schilddrüsen- und Wachstumshormon die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration fördern, ist es verständlich, daß nach Ausfall auch der Adenohypophyse die Polyurie zurückgeht. Das früher vermutete Diuretin der Adenohypophyse existiert nicht (LABHART, 1957). Die alleinige Zerstörung des Hinterlappens bei intaktem Hypothalamus und Hypophysenstiel hat in der Regel eine milde Form des Diabetes insipidus zur Folge mit variablen Urinmengen und spezifischen Gewichten bis 1016. Offenbar wird antidiuretisches Hormon gebildet, aber der Ausschüttungsmechanismus ist gestört.

Als Funktionsproben kommen in Frage:

- 1.) der Volhard'sche Wasserkonzentrationsversuch
- 2.) das Ansprechen der Polyurie auf Pitressin.

Eine Störung der Hypophysenvorderlappen-Funktion läßt sich auf drei Arten erfassen: durch klinische Untersuchung, durch die Messung der inkretorischen Leistung hypophysenabhängiger Drüsen und durch endocrine Belastungsteste.

Das somatotrope Hormon ist in seinen Auswirkungen nicht an ein nachgeordnetes inkretorisches Organ gebunden. In der Klinik ist vor allem seine Hyperproduktion beim eosinophilen Adenom von Interesse. Der Aspekt des Kranken — Akromegalie bzw. vor Abschluß des Knochenwachstums der Riesenwuchs — gibt in praktisch allen Fällen einen Hinweis.

Die Möglichkeit der latenten oder manifesten diabetischen Stoffwechsellaage wurde oben bereits erläutert. Zur Prüfung ist eine Nüchternblutzuckerbestimmung sowie die Glucosedoppelbelastung nach Staub — Traugott heranzuziehen: nach entsprechender Vorbereitung wird nüchtern und nach 90 min. je 50 g. Traubenzucker in Wasser (10⁰/₁₀ig) eingenommen bei viertelstündlichen Blutzuckerkontrollen bis 180 min. nach Testbeginn. Normaler Kurvenverlauf verlangt einen ersten Gipfel unter 180 mg⁰/₁₀, Absinken der Kurve bis spätestens zur 60. min. und einen zweiten Gipfel, der niedriger sein muß, als der erste. Nach 180 min. soll der Nüchternwert wieder erreicht sein. Im Urin darf kein Zucker auftreten.

Da STH das enchondrale Knochenwachstum fördert, wäre in der aktiven Phase der Krankheit eine Serumphosphor-Erhöhung zu erwarten.

Bei STH-Überproduktion findet sich ferner ein gesteigerter Grundumsatz als Zeichen des Hypermetabolismus und nicht einer Hyperthyreose, wie sich aus Untersuchungen mit J¹³¹ ergab (LABHART, 1957).

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) fördert das Wachstum der Schilddrüse; Zellzahl und Zellhöhe des Follikelepithels nehmen zu. Letztere kann als Maß für biologische Bestimmungen des TSH verwendet werden. Unter TSH-Wirkung nimmt das Kolloid der Follikel ab, die proteolytisch freigesetzten Schilddrüsenhormone werden ausgeschwemmt, sodaß das Eiweißgebundene Plasmajod (PBJ = protein bound jodine) ansteigt. Außerdem wird die Jodaufnahme in die Schilddrüse und die Hormonsynthese gefördert.

Folgende Laboratoriumsuntersuchungen stehen zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion zur Verfügung:

1.) Grundumsatz-Bestimmung

Nur erhebliche und konstante Abweichungen von der Norm haben Bedeutung (MÜLLER, SEIFERT, KRESS, 1962: Normwerte -10% bis $+20\%$).

2.) J^{131} -Speicherung in der Schilddrüse

Normalerweise kommt es zu einem zunächst raschen, dann langsameren Anstieg des J^{131} in der Schilddrüse, entsprechend einer Exponentialkurve, die sich nach 24h abflacht und zwischen 24h und 48h ihr Maximum erreicht. Eine Aufnahme von 20–40% (50%) der zugeführten J^{131} -Menge in 24h gilt als Norm. Der 48h-Wert liegt um geringe Grade über oder unter dem 24h-Wert. Testdosis: 10–20 μ C

3.) Messung der Thyroxinabgabe an das Blut mittels J^{131} -Konversion, d. h. des prozentualen Anteils des Eiweiß-gebundenen (=Hormon-) Jod am totalen Plasma- J^{131} , 24h nach Einnahme einer Testdosis, die 20 μ C betragen soll; bei Hyperthyreose liegt der Anteil über 35%, bei Hypo- und Euthyreose überschneiden sich die Werte.

4.) Die Bestimmung des Eiweiß-gebundenen Plasmajod (PBJ) erlaubt auf chemisch analytischem Weg eine Schätzung der Konzentration der im Blut zirkulierenden Schilddrüsenhormone. Normwert: 4–8y%. Fehlerquellen, die sich durch unspezifische Jod-Eiweiß-Verbindungen ergeben können

5.) durch Bestimmung des Butanol-extrahierbaren Jod (BEJ) ausgeschaltet werden. Normwert: 3–6y%.

Eine weitere Fehlerquelle ist in der Verschiebung der Serumeiweißverhältnisse gegeben.

6.) Zur Unterscheidung einer primären von einer sekundären Hypothyreose dient der Belastungstest mit TSH (BISHOPRIC, 1955). Vor und nach einer einmaligen Injektion einer Testdosis TSH wird die J^{131} -Speicherung bzw. das PBJ gemessen. Sekundäre Hypothyreosen lassen einen Anstieg der Schilddrüsenfunktion erkennen, primäre nicht.

Die Tests mit radioaktivem Jod sind nicht verwertbar

a) nach Einnahme jodhaltiger Medikamente 4–6–12 Wochen

- b) nach Verwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel 2 Wochen (bei wasserlöslichen) bis zu 6 Monaten
- c) nach Einnahme von Thyreostatica 12 Wochen
- d) nach exogener Schilddrüsenhormonzufuhr, die für 3 Monate eine verminderte J^{131} -Aufnahme ergibt.
- e) nach Kontakt mit Jod (Wunddesinfektion).

7.) Die Bestimmung des Serumcholesterins ergibt bei den sekundären Hypothyreosen im Gegensatz zu den primären normale Werte (150—220—250mg%).

Das Erfolgsorgan des ACTH ist die Nebennierenrinde. ACTH reguliert hier die Hormonsynthese und -ausschüttung; nur die Aldosteronproduktion wie auch -sekretion scheint weitgehend unabhängig. „Zwar ist es wahrscheinlich, daß ACTH als trophes Hormon auf Grund seiner biochemischen Einflüsse auf die Energieversorgung der Nebennierenrinde dazu notwendig ist, um die maximale Produktion und Sekretion auch des Aldosterons bei bestimmten Belastungen zu ermöglichen. Für die gewöhnlichen Bedürfnisse des Organismus zur Regulation von Natrium und Kalium ist die Anwesenheit der Hypophyse und damit des ACTH jedoch nicht erforderlich.“ (HOFF, 1962)

Die Menge der gebildeten Nebennierenrinden-Hormone läßt sich durch ihre Abbauprodukte im Urin messen.

Mit der 17-Ketosteroidbestimmung nach Zimmermann werden die Abbauprodukte des Cortisols und der androgenen Hormone erfaßt. Es besteht eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Die Normwerte liegen beim Mann zwischen 10 und 20mg/24h, bei der Frau zwischen 6 und 12 mg/24h. Zu niedrige Werte ergeben sich bei Lebererkrankungen, da der Umbau der Corticoide und des Testosterons in Ketosteroide gestört ist.

Die Abbauprodukte der übrigen Fraktionen der Glucocorticoide werden als Gesamtcorticoide im Urin nach der Methode von Staudinger/Bauer bestimmt. Die Normwerte sind altersabhängig und liegen zwischen 7 und 12 mg/24h.

Der ACTH-Test gibt Auskunft über die primäre oder sekundäre Natur der Nebennierenrinden-Insuffizienz und dient nach Hypophysektomie dazu, die potentielle Reaktionsfähigkeit der peripheren Drüse zu erfassen. An mehreren aufeinander folgenden Tagen werden 20 IE ACTH zugeführt, die Eosinophilen gezählt, ferner die 17-Ketosteroide und die 17-Hydroxycorticoide/24h gemessen, die bei sekundärer Insuffizienz ab 3.—4. bzw. 2. Tag ansteigen, während die Eosinophilen absinken (normalerweise um 85%).

Ansonsten ist die Nebenniereninsuffizienz für die Leistungsminderung der Patienten und für ihr Gefühl der Abgeschlagenheit und Schwäche verantwortlich.

Wie schon anfangs erwähnt, haben die Glucocorticoide auch Einfluß auf die Glomerulusfiltration. Das äußert sich bei ihrem Mangel in einer Neigung zur Wasserretention und endlichen Wasserintoxikation unabhängig von Elektrolyten. Cortison korrigiert die Retention und löst eine Diurese aus, wie WYNN und GARROD 1955 zeigen konnten.

Im Volhard'schen Belastungsversuch findet sich in diesen Fällen eine verzögerte und verminderte Wasserausscheidung.

Außer den bisher angeführten Testmöglichkeiten kann die Tropinreserve der Hypophyse für TSH und ACTH bestimmt werden. Ihr Ausfall ist das früheste Zeichen einer Hypophysenläsion.

TSH-Reserve-Test: Wenn durch das Thyreostatikum Carbimazol die Thyroxinsynthese verhindert wird, antwortet die Hypophyse mit vermehrter TSH-Sekretion auf das drohende Thyroxindefizit. Wird nun das Carbimazol plötzlich abgesetzt, so kann eine vermehrte TSH-Konzentration im Blut durch überschießende J^{131} -Speicherung in der Schilddrüse nachgewiesen werden. Bei Hypophyseninsuffizienz fehlt die TSH-Reserve und damit auch die periphere Reaktion. Normalerweise liegen die J^{131} -Werte 36h nach der letzten Carbimazolgabe um 10% höher als vor Versuchsbeginn (STUDER, 1962).

ACTH-Reserve- oder Metopiron-Test: 11- β -Hydroxylase-Hemmer (Metopiron Ciba = SU 4885) hemmen die Cortisol- und Aldosteronsynthese und führen damit sekundär über ACTH-Sekretion zur Erhöhung

der 17-Hydroxy-11-desoxy-corticosteroide und der 17-Ketosteroide (LIDDLE und Mitarb., 1959). An fünf aufeinander folgenden Tagen werden die Urinsteroide bestimmt. Am 3. und 4. Tag werden 3g. Metopiron gegeben. Ein Anstieg der Steroide um 50⁰/₀ und auf mehr als 10mg/24h ist ein normales Tagesresultat.

Ein Ausfall der Gonadotropine äußert sich in Minderung oder Verlust der Libido und Potenz beim Mann. Bei der Frau kommt es zu Menstruationsstörungen bzw. sekundärer Amenorrhoe. Axillarbehaarung und Schambehaarung gehen zurück. Beim Mann ist die 17-Ketosteroidausscheidung vermindert, bei der Frau die der Östrogene.

Neben dieser Vielzahl an Untersuchungsmöglichkeiten der Hypophyse als endokrin hyperaktivem oder insuffizientem Organ ergeben sich einige aus ihrer Topographie. Hierher gehören die röntgenologisch feststellbaren Veränderungen der Sella turcica. Bei expansiven Prozessen in der Sella führt der Widerstand des Diaphragma sellae rasch zur Druckatrophie des Knochens und damit zur Ausweitung der Sella. Diese geschieht im wesentlichen auf Kosten der Keilbeinhöhle, wobei es nur äußerst selten zu einem Einbruch in diese kommt. Es findet sich bei symmetrischem Tumorwachstum die sogenannte Ballonsella mit oft nur noch angedeutetem Dorsum und dünnem, weit in die Keilbeinhöhle vorgetriebenem Boden. Wächst der Tumor deutlich seitenbetont, so zeigt das Röntgenbild eine Doppelsella, deren Ausdehnung sich durch das Tomogramm klären läßt.

Dehnt sich der Tumor suprasellär aus, so trifft er von medial unten gegen das Chiasma opticum; im weiteren Verlauf werden die Nervi optici in den Tumor einbezogen. Die Symptome bestehen zunächst in einem Ausfall des temporalen Farbensehens, dann in einer absoluten Gesichtsfeldeinschränkung in Form entsprechender Quadrantenausfälle bzw. der bitemporalen Hemianopsie sowie in einer Visusverschlechterung. Am Augenhintergrund zeigt sich manchmal eine Papillenabbläsung, gleichbedeutend mit Opticusatrophie.

Über die supraselläre Ausdehnung eines Hypophysen-Tumors gibt die Cisterno- und Ventriculographie weitere Auskunft, doch sollte sie wegen der großen Belastung für den Patienten und wegen der Gefahr der Dekompensation nur Ausnahmefällen vorbehalten werden.

Aus dem eingangs Gesagten über die übergeordnete Stellung des Hypothalamus über die endokrinen Funktionen der Hypophyse ergibt sich zwangsläufig, daß auch ein rein suprasellärer Tumor ohne Zerstörung des Hypophysengewebes zum Bild des Hypopituitarismus führen kann.

Wir wollen in dieser Arbeit unser Krankengut an Hypophysenadenomen aus den Jahren 1955–1965 vorstellen. Unser besonderes Interesse gilt dabei den klinischen und Laboratoriumsbefunden. Wir wollen versuchen, an Hand unserer Fälle und nach Berichten aus der Literatur den Wert der einzelnen Symptome und Tests für die Diagnose des Hypophysenadenoms abzuwägen.

B. Eigene Untersuchungen vor und nach der Operation

a) bei 30 Patienten mit chromophobem Adenom

In den vergangenen zehn Jahren sahen wir in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Mainz 30 Patienten mit chromophobem Adenom der Hypophyse. Der Tumor wurde operiert und histologisch verifiziert. Es handelte sich bei den Kranken um 13 Männer und 17 Frauen.

Das Einweisungsalter der Patienten zeigte einen deutlichen Gipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, während wir für das Manifestationsalter, das wir nach den Angaben der Patienten über zuerst beobachtete Symptome annehmen müssen, ein Maximum zwischen dem 45. und dem 55. Lebensjahr sehen. (Abb. 1)

Für die meisten Patienten waren Sehstörungen das alarmierende Symptom, das sie den Arzt aufsuchen ließ. Von unseren 30 Patienten wurden 27 von der Augenklinik oder vom Facharzt mit der Verdachtsdiagnose auf Hypophysentumor eingewiesen. Drei Patienten kamen von der Nervenklinik (Patient 15, 25, 28). Der Patient (15) litt seit Jahren an Kopfschmerzen, hatte sich mehreren Therapieversuchen unterzogen und wurde uns auf Grund des Röntgenbildes der Sella turcica überwiesen. Der Patient (25) hatte seit drei Jahren Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen. Seiner Umgebung war seine zunehmende Desinteressiertheit, Verlangsamung und Leistungsschwäche aufgefallen. Bei ihm führte die Feststellung einer bitemporalen Hemianopsie zur Überweisung in unsere Klinik. Die Patientin (28) wurde wegen zweimaliger, angeblich epileptiformer Krampfstände in die Nervenklinik einge-

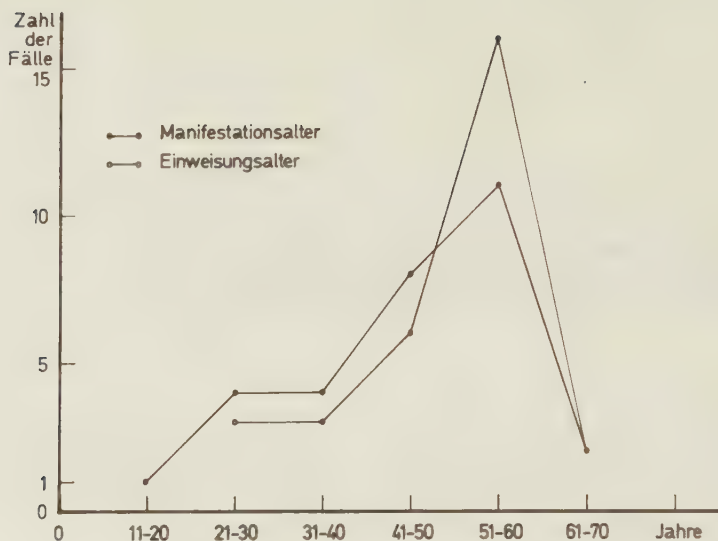


Abbildung 1

liefert. Bei der dortigen Untersuchung wurde auf Grund des Röntgenbildes der Sella sowie des Gesichtsfeldausfalls die Verdachtsdiagnose auf Hypophysentumor gestellt.

Alle im folgenden aufgeführten ophthalmologischen Befunde wurden in der Universitäts-Augenklinik Mainz erhoben.

Wir sahen eine inkomplette oder vollständige Hemianopsie bei 13 Patienten (1, 6, 9, 12–14, 19, 21, 24–27, 29). Sieben mal wurde ein bitemporaler oberer Quadrantenausfall festgestellt (3, 10, 11, 16, 20, 23, 28). Fünf mal beobachteten wir eine einseitige absolute bzw. relative temporale Hemianopsie (7, 8, 17, 18, 30), einmal kombiniert mit absolutem Zentralskotom desselben Auges (17), zweimal mit einem gegenseitigen Ausfall des temporalen oberen Quadranten (18, 30). Ein Patient (5) hatte vor elf Jahren eine Kalkspritzer-Verletzung des linken Auges, dessen Gesichtsfeld seitdem konzentrisch eingeengt war. Seine

Visusverschlechterung rechts, die eine Bestimmung des Gesichtsfeldes unmöglich machte, entwickelte sich innerhalb von zwei Monaten vor der Aufnahme in die Klinik.

Die Patientin (2) klagte seit einem Jahr über Sehstörungen; es wurde beiderseits eine Gesichtsfeldeinschränkung festgestellt. Seit zwei Monaten sah sie nur noch verschwommen und zehn Tage vor der stationären Aufnahme trat eine Amaurose auf. Auch bei der Patientin (4) war seit sechs Jahren eine Sehverschlechterung und seit vier Monaten eine temporale Gesichtsfeldeinschränkung links bekannt. Einen Monat vor der Einweisung in die Klinik kam es unter Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen zur linksseitigen Amaurose. In beiden Fällen handelte es sich um eine akute Blutung in das Adenom, während sich die einseitige Amaurose des Patienten (22) über Jahre hin in steter Progredienz entwickelte. Dieser Patient wurde wegen einseitiger Visusherabsetzung auf 5/50, die auf eine retrobulbäre Neuritis zurückgeführt wurde, fachärztlich behandelt. Mit einem Visus von 0,5/50 links und temporaler Hemianopsie rechts wurde er entlassen. Wir sahen ihn fünf Jahre danach mit Amaurose links und temporaler Hemianopsie rechts. Der Patient (15) aus unserer Untersuchungsreihe zeigte keinerlei Augensymptomatik.

Den Visus fanden wir fünf mal normal (15, 18, 20, 23, 25), elf mal beiderseitig herabgesetzt (1, 5, 9, 10, 12, 13, 14, 21, 24, 26, 27), acht mal einseitig herabgesetzt (3, 6, 7, 8, 11, 17, 29, 30), zwei mal einseitig herabgesetzt und gegenseitig blind (2, 22) und einmal einseitig blind (4). In den übrigen Fällen haben wir keine Visusbestimmung. (Tab. 1) Eine Röntgenleeraufnahme des Schädels wurde bei 28 von unseren 30 Patienten angefertigt. Sie zeigte in allen Fällen eine mehr oder minder stark, aber stets deutlich erweiterte Sella in verschiedenen Kombinationen der eingangs aufgeführten röntgenologischen Zeichen.

Wenden wir uns nun den Symptomen zu, die durch Ausfall der verschiedenen glandotropen Hormone der Hypophyse verursacht werden können, wenn ein chromophobes Adenom das endocrin aktive Gewebe durch Kompression zerstört.

Zuerst scheinen die Gonadotropine auszufallen, oft jahrelang bevor andere Symptome auftreten. Bei fünf unserer Patientinnen haben wir

derartige Störungen erfragen können. Es handelt sich um die Patientinnen (18, 26, 10, 13), bei denen vor 8, 11, 15 bzw. 28 Jahren eine sekundäre Amenorrhoe auftrat, als die Frauen 32, 37, 23 bzw. 29 Jahre alt waren. Die Amenorrhoe wurde nicht beachtet oder von gynäkologischer Seite zu therapieren versucht, ohne daß man an die Möglichkeit ihrer hypophysären Genese dachte. Weitere Symptome traten erst nach 1–4 Jahren auf. Die fünfte Patientin (12) hatte mit 21 Jahren unregelmäßige Menses; bei ihr wurde ein Ovarialtumor gefunden und entfernt, der die Störungen verursacht haben kann. Weitere zwei Patientinnen (6, 11) gaben Mensesstörungen an, die aber nach dem 45. Lebensjahr auftraten und deshalb nicht berücksichtigt werden sollen. Von der 43jährigen Patientin (28) haben wir keine diesbezüglichen Angaben; ebenso nicht von den neun übrigen Frauen, von denen sieben beim Auftreten der ersten Symptome über 50 Jahre, zwei über 45 Jahre alt waren.

Unter den dreizehn Männern gaben sieben auf Befragen verminderten Bartwuchs, Potenzstörungen, Herabsetzung bzw. Erlöschen der Libido an. Die sechs übrigen hatten keine derartigen Störungen beobachtet.

Ein Mangel an TSH macht sich durch sekundäre Schilddrüsenunterfunktion bemerkbar.

Die Grundumsatzbestimmung wurde bei 14 Patienten durchgeführt; bei 10 ergaben sich vollkommen normale Werte zwischen -9% und $+12\%$ (3, 6, 8, 9, 12, 15, 19, 24, 25, 27). Drei Patienten lagen mit $+22\%$ (11), $+22\%$ (13) und $+29\%$ (14) an der oberen Grenze der Norm, Patient (26) mit -14% an der unteren Normgrenze.

Um die Diagnostik der Schilddrüsenfunktion zu erweitern, wurde seit 1959 die J^{131} -Speicherung der Thyreoidea gemessen und zwar 1, 3, 7, 24h nach oraler Gabe der Testdosis J^{131} . Die Untersuchungen wurden alle im Strahleninstitut der Mainzer Universitätsklinik gemacht.

Von den 21 seit 1959 operierten Patienten wurde bei 18 dieser Test durchgeführt. Die J^{131} -Speicherung lag 12 mal im Bereich der Norm; der unterste Wert war $28\%/24h$, der oberste Wert $51,5\%/24,5h$. Der 24h-Wert des Patienten (30) lag mit 23% an der unteren Normgrenze. Bei drei Patienten (15, 17, 18) lagen die Werte über der Norm mit $58\%/24h$,

Tabelle 1 Visus- und Gesichtsfeldbefunde vor der Operation

Patient	Visus		Gesichtsfeld	
	rechts	links	rechts	links
1	—	—	bitemp. Hemianopsie	
2	blind	—	Amaurose	Ausfall bis auf ob. nas. Q.
3	5/10	5/4	bitemp. ob. Quadrantenausfall	
4	oB.	blind	oB.	Amaurose
5		5/10	Lichtschein	konzentrische Einengung
6	5/5	1/50	bitemp. Hemianopsie	
7	oB.	— —	oB.	temp. Hemianopsie
8	—	oB.	rel. temp. Hemianopsie	oB.
9	5/20	5/7	bitemp. Hemianopsie	
10	5/20	5/20	bitemp. ob. Quadrantenausfall	
11	5/20	5/5	bitemp. ob. Quadrantenausfall	
12	5/10	Handbewegg.	bitemp. Hemianopsie	
13	5/25	5/15	bitemp. Hemianopsie	
14	5/25	5/20	bitemp. Hemianopsie	
15	oB.	oB.	oB.	oB.
16			bitemp. ob. Quadrantenausfall	
17	oB.	5/20	oB.	rel. temp. Hemianopsie absolutes Zentralskotom
18	5/5	5/5	temp. Hemianopsie	rel. temp. ob. Quadrantenausfall
19			bitemp. Hemianopsie	
20	5/4	5/4	bitemp. ob. Quadrantenausfall	
21	5/7,5	5/20	bitemp. Hemianopsie	
22	5/10	blind	temp. Hemianopsie	Amaurose
23	5/4	5/4	bitemp. ob. Quadrantenausfall, unvollständig	
24	5/7,5	5/7,5	bitemp. Hemianopsie	
25	5/4	5/4	inkompl. bitemp. Hemianopsie	
26	5/10	1/50	inkompl. bitemp. Hemianopsie	
27	5/35	5/20	inkompl. bitemp. Hemianopsie	
28			bitemp. ob. Quadrantenausfall	
29	5/4	1/25	inkompl. bitemp. Hemianopsie	
30	1/50	5/5	temp. Hemianopsie	temp. ob. Quadrantenausfall

(—) = herabgesetzt

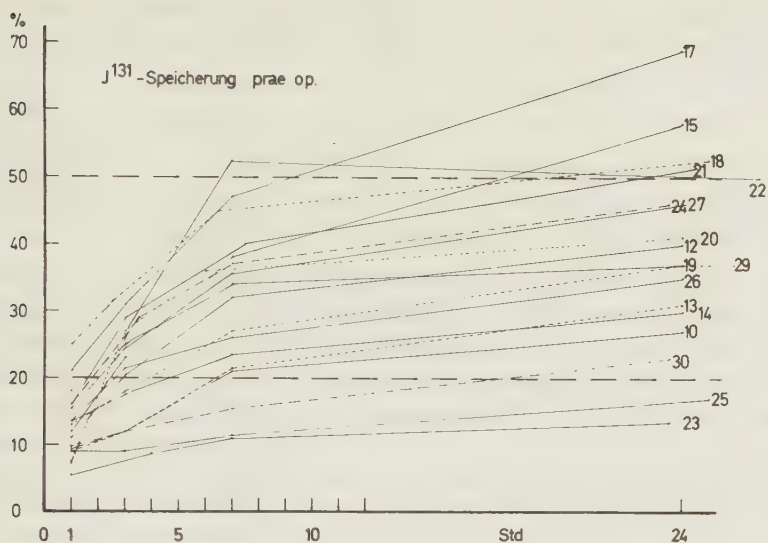


Abbildung 2

69⁰/₀/24h und 52,5⁰/₀/25h. Bei den Patienten (10, 12, 29) haben wir einen 48h-Wert gemessen, der mit dem 24h-Wert übereinstimmt bzw. nur um 1⁰/₀ davon abweicht. Eine deutliche Einschränkung der J^{131} -Speicherung durch die Schilddrüse zeigte sich bei den Patienten (23 und 25) mit 13,5⁰/₀/23,5h und 17⁰/₀/25h.

Bei Patient (23) wurde ein Woche später nach Stimulierung der Thyreoida mit 100 Meerschweinchen-Einheiten TSH erneut ein J^{131} -Test durchgeführt, der mit einer Speicherung von 47,5⁰/₀/25h einen Wert an der oberen Normgrenze erbrachte, was für eine sekundäre Hypofunktion der Schilddrüse spricht. Eine Bestimmung des Eiweiß-gebundenen Plasmajods wurde bei unseren Patienten nicht durchgeführt.

Um einen Einblick in die Nebennierenfunktion zu gewinnen, ließen wir die 17-Ketosteroid- und die Gesamtcorticoidausscheidung im 24h-Harn

bestimmen, erstere nach Zimmermann (Normwerte für Männer: 10–20mg/24h, für Frauen: 6–12mg/24h), letztere nach Staudinger/Bauer (Normwerte: 7–12mg/24h). Die Untersuchungen wurden im physiologisch-chemischen Institut der Universität Gießen durchgeführt (Prof. Dr. Hj. Staudinger).

Die 17-Ketosteroide fanden sich bei 5 unserer Patienten (12, 19, 20, 24, 29) erhöht, bei 9 Patienten erniedrigt (5, 6, 9, 11, 13, 14, 23, 25, 27), bei weiteren 9 normal (7, 8, 15, 17, 21, 22, 26, 28, 30). Bei den übrigen 7 Patienten wurden sie vor der Operation nicht bestimmt.

Erhöhte Gesamtcorticoide fanden sich nur zweimal, und zwar bei den Patienten (20) und (29), mit 24h-Werten von 13,6mg bzw. 13,2mg. Die 17-Ketosteroideausscheidung lag bei 29mg bzw. 22mg in 24h. Im Hinblick auf Geschlecht und Alter (27 bzw. 25 Jahre) können diese Werte vielleicht noch als im Normbereich liegend angesehen werden.

Erniedrigt war die Gesamtcorticoidausscheidung bei 13 Patienten (5, 6, 11, 13, 14, 17, 21, 23–27, 30), normal bei 7 Patienten (7, 8, 9, 12, 15, 19, 22). Bei den übrigen wurden die Gesamtcorticoide nicht bestimmt.

	Fälle	normal	erhöht	erniedrigt
17-Ketosteroide	23	9	5	9
Gesamtcorticoide	22	7	2	13

Nur kurz seien die Serumelektrolyte Na, K, Ca, Cl, Standardbicarbonat und Rest-N erwähnt, die bei 9 Patienten vor der Operation bestimmt wurden (14, 16, 18, 20–23, 27, 29). Sie zeigten ausnahmslos normale Werte und damit keine Abhängigkeit der Mineralocorticoide von der Hypophysenfunktion, noch eine Parallelität der Ergebnisse im Vergleich mit den Glucocorticoiden, gemessen an der 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoidausscheidung.

Bei 11 Kranken unserer Beobachtung haben wir den Nüchternblutzucker bestimmt (5, 8–15, 24, 25); 9 Werte lagen zwischen 66 und 86mg^{0/0}, einer bei 95mg^{0/0} (Pat. 10). Bei der Patientin (24) handelte es sich um eine Diabetikerin, die vor der Operation mit Insulin auf 90–100mg^{0/0} Nüchternblutzucker eingestellt war.

In 8 Fällen (Pat. 8–15) machten wir eine Glucosedoppelbelastung nach Staub-Traugott. Die Kurven zeigten 3 mal einen normalen Verlauf (8, 9, 11), d. h. der zweite Gipfel war niedriger als der nach der ersten Glucosegabe; 5 mal lag der zweite Gipfel wenig über dem ersten, jedoch kam in allen Fällen eine kräftige reaktive hypoglykämische Phase mit Werten bis zu 53 mg⁰/₁₀₀ Blutzucker zustande.

Im Hinblick auf eine Störung des Hypothalamus-Neurohypophysen-Systems prüften wir die Konzentrationsfähigkeit der Niere nach Volhard. In der Aufnahmeanamnese gaben 3 Patienten (2, 5, 25) temporäres Durstgefühl an; während unserer praeoperativen Beobachtung war bei ihnen die Ausscheidungsmenge jedoch nicht erhöht. Der Konzentrationsversuch wurde bei 24 Patienten gemacht (3, 5, 6, 8, 9–11, 13–22, 24–30). Das maximale erreichte spezifische Gewicht lag fast bei allen zwischen 1026 und 1034. Vier Patienten (6, 13, 14, 21) erreichten das spez. Gewicht von 1026 nicht ganz, während es bei Patient (5) mit 1013 auffallend niedriger lag. Bei allen übrigen Patienten wurde auf die Durchführung eines Konzentrationsversuches verzichtet; die Tagesausscheidung war nach Menge und spezifischem Gewicht unauffällig.

Auch den Blutdruck kontrollierten wir und rechneten entsprechend dem Durchschnittsalter unserer Kranken von über 48 Jahren einen systolischen Wert unter 110 mmHg als Tendenz zur Hypotonie. Eine solche fanden wir bei 7 Patienten (3, 5, 7, 11, 15, 22, 23), unter denen der 60jährige Patient (23) mit systolischen Werten zwischen 90 und 100 mmHg besonders auffiel.

Das Differentialblutbild zeigte bei all unseren Kranken keinerlei Veränderungen bis auf eine leichte Anämie bei Patient (5).

Als Therapie der Hypophysenadenome kommt entweder die operative Entfernung des Tumors oder die Bestrahlung in Frage. Seit Beginn unseres Jahrhunderts wurden verschiedene Operationsmethoden ausgearbeitet. Die operative Entfernung eines Adenoms wurde 1906 von V. Horsley auf transcranialem transtemporalem Wege durchgeführt. F. D. Krause (1909) operierte transforal. Um dieselbe Zeit wurden von H. Schloffer (1907), A. Eiselberg (1907), O. Hirsch (1909) und H. Cushing (1909) trans- und endonasale, transsphenoidale Operationsmethoden ge-

funden, doch gab Cushing 1932 bereits der transfrontalen Methode den Vorzug wegen der besseren Ergebnisse im Hinblick auf die Wiederherstellung von Visus und Gesichtsfeld. Die Implantation von A¹⁹⁸ ist in ihrem Erfolg beim chromophoben Adenom umstritten. Dagegen konnten HORRAX und Mitarb. (1955) mit der Rotationsbestrahlung bei einer Herddosis von 4000r auch beim chromophoben Adenom gute Ergebnisse erzielen.

Alle unsere Patienten wurden nach der transfrontalen intraduralen Methode operiert. Nach typischer Freilegung zeigt sich das Adenom meist in der Gabelung des Chiasma opticum, wird probepunktiert, ausgeräumt und die Kapsel möglichst vollständig entfernt. Nach sorgfältiger Blutstillung wird der Frontallappen zurückverlagert und die Schädelücke mit Knochen und Haut geschlossen.

Ein solcher Eingriff birgt verschiedene Komplikationsmöglichkeiten in sich: bakterielle Infektion, die zu Osteomyelitis und Meningitis führt, Hirnoedem und vor allem zentrales Regulationsversagen, bedingt durch die Lokalisation des Tumors im Gebiet der Regulationszentren für lebensnotwendige vegetative, respiratorische und kardiovaskuläre Funktionen (SCHÜRMANN, 1959). Doch ist die Mortalität bei Hypophysentumor-Operationen im Vergleich zu allen anderen Tumoren der Mittellinie nach SCHÜRMANN (1965) sehr gering.

Gegen das Regulationsversagen versuchten wir unsere Patienten durch kombinierte ACTH- und Cortison-Substitution zu schützen, die am Tag vor der Operation begonnen und danach stufenweise reduziert wurde. In der Folgezeit wurde sie in Form von individuell notwendigen Depot-ACTH-Gaben weitergeführt.

Zweimal (Pat. 8, 22) konnte der Tumor nicht entfernt werden. Bei Patient (8) ergab die Punktion unter der Operation reichlich arterielles Blut, sodaß ein Aneurysma angenommen werden mußte. Die Patientin starb 14 Tage post operationem an den Folgen hypophysär-hypothalamischen Regulationsversagens. Bei der Sektion konnte ein kirschgroßes Hauptzellenadenom der Hypophyse verifiziert werden, das von Hypophysengewebe kapselartig umschlossen war.

Der Tumor bei Patient (22) konnte wegen seiner Größe nur partiell entfernt werden. Der Sektionsbefund des 3 Wochen nach der Operation ad exitum gekommenen Mannes ergab einen mandarinengroßen Tumor im rechten Orbitalhirn, der in die Hirnbasis in Richtung der Stammganglien eingewachsen war. Für dieses Ergebnis sprach auch eine vor der Operation angefertigte Angiographie, die wegen der außerordentlich starken Destruktionen im Sellabereich gemacht worden war und eine Anhebung der Arteria cerebralis anterior und der Carotisgabel gezeigt hatte.

Ein weiterer Patient (5) kam 10 Tage nach der Operation infolge Hirnoedems ad exitum. Die Sektion ergab eine Druckatrophie des Hypothalamus und eine Atrophie der Nebennierenrinde, welche letztere nach den praeoperativen Befunden vermutet werden durfte (erniedrigte 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoidausscheidung).

3 Tage post operationem verloren wir die Patientin (24) durch zentrales Regulationsversagen und nicht zu behebende Anurie. Die Patientin (25) starb 4 Wochen nach der Operation an einer akuten, sehr ausge dehnten Septicopyämie.

Es kamen also innerhalb der ersten 4 Wochen 5 Patienten (5, 8, 22, 24, 25) ad exitum. Von den übrigen liegen aus dieser Zeitspanne die nachfolgenden Ergebnisse vor.

Aus den 21 Gesichtsfeldbefunden läßt sich schon in dieser Zeit 8mal eine Besserung feststellen (Pat. 1, 2, 12, 14, 18, 20, 26, 28). Bei einer Nachuntersuchung nach mehr als 3 Monaten sahen wir bei Patient (1) eine Aufhellung der bitemporalen Hemianopsie zu einer nur noch linksseitigen Einengung des temporalen oberen Quadranten; bei Patient (12) und (26) von bitemporaler Hemianopsie zu beidseitigem oberen Quadrantenausfall. Die bitemporale Hemianopsie der Patientin (14) besserte sich zu geringgradiger Einengung. Bei den Patienten (18) und (28) fanden wir eine vollkommene Wiederherstellung des Gesichtsfeldes. Ebenfalls gut ist das Resultat bei Patient (20), der von dem bitemporalen oberen Quadrantenausfall nur eine sektorenförmige geringe Unschärfe zurückbehielt.

Von Patient (17) haben wir nur einen Nachuntersuchungsbefund; das linksseitige absolute Zentralskotom sowie die relative temporale Hemianopsie waren völlig verschwunden.

Unverändert blieb der Gesichtsfeldbefund innerhalb der 4-Wochen-grenze nach der Operation bei 7 Patienten (4, 6, 9, 13, 15, 19, 21). Resultate einer späteren Nachuntersuchung haben wir von 5 dieser Patienten. Dreimal war der Befund unverändert geblieben (Pat. 4, 13, 15), bei Patient (9) war eine Besserung von bitemporaler zu einseitiger temporaler Hemianopsie festzustellen, bei Patient (19) von bitemporaler Hemianopsie zu einem einseitigen Rückgang des Ausfalls links bis auf den temporalen oberen Quadranten. Eine spätere Nachuntersuchung mit unverändertem Befund liegt auch von Patient (23) vor.

Während der temporale obere Quadrantenausfall links bei Patient (3) unverändert blieb, griff er rechts über eine temporale Hemianopsie weiter auf den nasalen unteren Quadranten über. Bei weiteren 6 Patienten fanden wir eine Verschlechterung: einmal von einseitiger temporaler zu bitemporaler Hemianopsie (Pat. 7), 2mal von bitemporalem oberen Quadrantenausfall zu bitemporaler Hemianopsie (Pat. 10, 11), wobei bei Patient (11) der Ausfall weiter auf den nasalen oberen Quadranten rechts übergriff. Der Gesichtsfeldbefund der Patienten (27) und (29) verschlechterte sich von inkompletter bitemporaler Hemianopsie einseitig weiter. Bei Patient (30) hatte der Tumor den rechten Nervus opticus fest umwachsen. Zur radikalen Entfernung des Tumors mußte der Sehnerv mit reseziert werden. Daher haben wir in diesem Fall rechtsseitig eine Verschlechterung zur Amaurose, während das linke Gesichtsfeld unverändert blieb.

Somit wurde, was das Gesichtsfeld anbetrifft, bei unseren 25 operierten und nachuntersuchten Patienten 8mal eine beidseitige (Pat. 1, 2, 12, 14, 18, 20, 26, 28), 3mal eine einseitige Besserung erzielt (Pat. 9, 17, 19). Bei einem Patienten (10) verschlechterte sich der Befund beiderseits, bei 6 weiteren (3, 7, 11, 27, 29, 10) nur einseitig. Unveränderte Befunde ergaben sich bei 6 Patienten (4, 6, 13, 15, 21, 23), wobei zu bemerken ist, daß Patient (15) ohne Sehstörung aufgenommen worden war. Keine postoperativen Untersuchungsergebnisse haben wir von Patient (16). (Tab. 2)

Tabelle 2 Gesichtsfeld vor und nach Operation

Patient	vor der Operation		bis 4 Wochen nach der Operation		3 Monate und mehr nach der Operation	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	bitemp. Hemianopsie		Einengg. temp. Hälfte	temp. ob. Quadr.ausfall	oB.	Einengg. ob.
2	Amaurose	Ausfall bis auf nas. ob. Quadrant	partielle nas. Wiederherstellung	temp. Hemianopsie		
3	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. Hemianopsie	oB.	Ausfall bis auf nas. unt. Quadrant	sektorenf. A
4	oB.	Amaurose	oB.	Amaurose	oB.	Amaurose
5	Lichtschein	konzentr. Einengg.				
6	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie			
7	oB.	temp. Hemianopsie	bitemp. Hemianopsie			
8	rel. temp. Hemianopsie	oB.				
9	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie		temp. Hemianopsie	oB.
10	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. ob. Quadr.ausfall	temp. Hemianopsie	bitemp. Hemianopsie	
11	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. Hemianopsie	temp. ob. Quadr.ausfall	temp. Hemianopsie + nas. ob. Quadr.ausfall	rel. temp. H
12	bitemp. Hemianopsie		bitemp. ob. Quadrantenausfall		bitemp. ob. Quadrantenausfall	
13	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie	
14	bitemp. Hemianopsie				geringgradige bitemp. Einengg.	
15	oB.		oB.		oB.	
16	bitemp. ob. Quadrantenausfall					
17	oB.	rel. temp. Hemianopsie absolutes Zentralskotom			oB.	
18	temp. Hemianopsie	rel. temp. ob. Quadr.ausfall	Aufhellung bds.		oB.	
19	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie		temp. Hemianopsie	temp. ob. Q
20	bitemp. ob. Quadrantenausfall				geringe sektorenf. Unschärfe bds.	
21	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianopsie			
22	temp. Hemianopsie	Amaurose				
23	inkompl. bitemp. ob. Quadr.ausfall				inkompl. bitemp. ob. Quadrantenau	
24	bitemp. Hemianopsie					
25	inkompl. bitemp. Hemianopsie					
26	inkompl. bitemp. Hemianopsie		bitemp. ob. Quadrantenausfall			
27	inkompl. bitemp. Hemianopsie		verschlechtert	temp. Hemianopsie		
28	bitemp. ob. Quadrantenausfall		oB.			
29	inkompl. bitemp. Hemianopsie		temp. Hemianopsie	Ausfall bis auf nas. ob. Quadr.ausfall		
30	temp. Hemianopsie	temp. ob. Quadr.ausfall	Amaurose	temp. ob. Quadr.ausfall	Amaurose	temp. ob. C

Von Patient (17) haben wir nur einen Nachuntersuchungsbefund; das linksseitige absolute Zentralskotom sowie die relative temporale Hemianopsie waren völlig verschwunden.

Unverändert blieb der Gesichtsfeldbefund innerhalb der 4-Wochen-grenze nach der Operation bei 7 Patienten (4, 6, 9, 13, 15, 19, 21). Resultate einer späteren Nachuntersuchung haben wir von 5 dieser Patienten. Dreimal war der Befund unverändert geblieben (Pat. 4, 13, 15), bei Patient (9) war eine Besserung von bitemporaler zu einseitiger temporaler Hemianopsie festzustellen, bei Patient (19) von bitemporaler Hemianopsie zu einem einseitigen Rückgang des Ausfalls links bis auf den temporalen oberen Quadranten. Eine spätere Nachuntersuchung mit unverändertem Befund liegt auch von Patient (23) vor.

Während der temporale obere Quadrantenausfall links bei Patient (3) unverändert blieb, griff er rechts über eine temporale Hemianopsie weiter auf den nasalen unteren Quadranten über. Bei weiteren 6 Patienten fanden wir eine Verschlechterung: einmal von einseitiger temporaler zu bitemporaler Hemianopsie (Pat. 7), 2 mal von bitemporalem oberen Quadrantenausfall zu bitemporaler Hemianopsie (Pat. 10, 11), wobei bei Patient (11) der Ausfall weiter auf den nasalen oberen Quadranten rechts übergriff. Der Gesichtsfeldbefund der Patienten (27) und (29) verschlechterte sich von inkompletter bitemporaler Hemianopsie einseitig weiter. Bei Patient (30) hatte der Tumor den rechten Nervus opticus fest umwachsen. Zur radikalen Entfernung des Tumors mußte der Sehnerv mit reseziert werden. Daher haben wir in diesem Fall rechtsseitig eine Verschlechterung zur Amaurose, während das linke Gesichtsfeld unverändert blieb.

Somit wurde, was das Gesichtsfeld anbetrifft, bei unseren 25 operierten und nachuntersuchten Patienten 8 mal eine beidseitige (Pat. 1, 2, 12, 14, 18, 20, 26, 28), 3 mal eine einseitige Besserung erzielt (Pat. 9, 17, 19). Bei einem Patienten (10) verschlechterte sich der Befund beiderseits, bei 6 weiteren (3, 7, 11, 27, 29, 10) nur einseitig. Unveränderte Befunde ergaben sich bei 6 Patienten (4, 6, 13, 15, 21, 23), wobei zu bemerken ist, daß Patient (15) ohne Sehstörung aufgenommen worden war. Keine postoperativen Untersuchungsergebnisse haben wir von Patient (16). (Tab. 2)

Tabelle 2 Gesichtsfeld vor und nach Operation

Patient	vor der Operation		bis 4 Wochen n
	rechts	links	rechts
1	bitemp. Hemianopsie		Einengg. temp. Hälfte
2	Amaurose	Ausfall bis auf nas. ob. Quadrant	partielle nas. Wiederherstellung
3	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. Hemianopsie
4	oB.	Amaurose	oB.
5	Lichtschein	konzentr. Einengg.	
6	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianop
7	oB.	temp. Hemianopsie	bitemp. Hemianop
8	rel. temp. Hemianopsie	oB.	
9	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianop
10	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. ob. Quadr.ausfa
11	bitemp. ob. Quadrantenausfall		temp. Hemianopsie
12	bitemp. Hemianopsie		bitemp. ob. Quadr
13	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianop
14	bitemp. Hemianopsie		
15	oB.		oB.
16	bitemp. ob. Quadrantenausfall		
17	oB.	rel. temp. Hemianopsie absolutes Zentralskotom	
18	temp. Hemianopsie	rel. temp. ob. Quadr.ausfall	Aufhellung bds.
19	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianop
20	bitemp. ob. Quadrantenausfall		
21	bitemp. Hemianopsie		bitemp. Hemianop
22	temp. Hemianopsie	Amaurose	
23	inkompl. bitemp. ob. Quadr.ausfall		
24	bitemp. Hemianopsie		
25	inkompl. bitemp. Hemianopsie		
26	inkompl. bitemp. Hemianopsie		bitemp. ob. Quadr
27	inkompl. bitemp. Hemianopsie		verschlechtert
28	bitemp. ob. Quadrantenausfall		oB.
29	inkompl. bitemp. Hemianopsie		temp. Hemianopsie
30	temp. Hemianopsie	temp. ob. Quadr.ausfall	Amaurose

nach der Operation		3 Monate und mehr nach der Operation	
links		rechts	links
temp. ob. Quadr.ausfall		oB.	Einengg. ob. Quadrant
temp. Hemianopsie			
oB.		Ausfall bis auf	sektorenf. Ausfall
		nas. unt. Quadrant	
Amaurose		oB.	Amaurose
sie			
sie			
sie		temp. Hemianopsie	oB.
ull	temp. Hemianopsie	bitemp. Hemianopsie	
	temp. ob. Quadr.ausfall	temp. Hemianopsie	rel. temp. Hemianopsie
		+ nas. ob. Quadr.ausfall	
antenausfall		bitemp. ob. Quadrantenausfall	
sie		bitemp. Hemianopsie	
		geringgradige bitemp. Einengg.	
		oB.	
		oB.	
sie		oB.	
		temp. Hemianopsie	temp. ob. Quadr.ausfall
sie		geringe sektorenf. Unschärfe bds.	
		inkompl. bitemp. ob. Quadrantenausfall	
antenausfall			
	temp. Hemianopsie		
	Ausfall bis auf		
	nas. ob. Quadr.ausfall		
	temp. ob. Quadr.ausfall	Amaurose	temp. ob. Quadr.ausfall

Der Visus besserte sich innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Operation bei 6 Patienten (1, 2, 6, 7, 14, 26); zur Nachuntersuchung nach 3 Monaten kamen von ihnen nochmals zwei (Pat. 1, 14). Bei ihnen war eine weitere Besserung festzustellen, bei Patient (14) bis zu einem Visus von 5/5 beiderseits. Nach demselben postoperativen Intervall hatte sich auch bei 3 weiteren Patienten (12, 17, 19) der Visus wesentlich gebessert, zwei von ihnen hatten ihre volle Sehschärfe wiedererlangt. Unverändert gut blieb der Visus der Patienten (15), (18) und (20), unverändert schlecht der der Patienten (4), (10) und (21). Verschlechtert hat sich die Sehschärfe beiderseits bei den Patienten (13) und (23), bei letzterem allerdings nur, wenn man die Veränderung von 5/4 zu 5/5 bds. als Verschlechterung bezeichnen will. Einseitige Verschlechterung fanden wir neben erhaltenem gutem Sehvermögen des anderen Auges bei den Patienten (3), (11), (29) und (30). Bei dem Patienten (9) kam es zu einseitiger Visusherabsetzung, während sich der gegenseitige Visus vollkommen besserte.

Zusammenfassend gliedern sich die Visusbefunde unseres Krankenguts nach der Operation folgendermaßen:; 9 gebessert, 6 unverändert, 6 verschlechtert, 1 einseitig gebessert. gegenseitig verschlechtert. 3 Patienten kamen nicht zur Nachuntersuchung. (Tab. 3)

Der Grundumsatz wurde nach der Operation nur bei 4 Patienten (6, 11, 14, 19) bestimmt. Einmal entsprach er genau dem praeoperativen Wert (Pat. 19), 2 mal war er gegenüber vorher erniedrigt, und zwar von $+6\%$ auf -2% (Pat. 6) bzw. von $+22\%$ auf -9% (Pat. 11). Einmal war eine deutliche Erhöhung von $+29\%$ auf $+49\%$ nach der Operation zu verzeichnen (Pat. 14).

Im Radiojodtest zeigte sich innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Operation allgemein ein Absinken der J^{131} -Speicherung durch die Schilddrüse. Bei 7 Patienten (14, 16, 17, 18, 21, 27, 28) lag der 24h-Wert zwischen 7,5 und 17,5%, also deutlich unter der Norm. Weitere 3 Patienten (10, 12, 26) lagen mit 24,8%, 22% bzw. 24%/24h an der unteren Normgrenze. Bei 3 Patienten (15, 19, 29) war der Test unauffällig. (Abb. 3)

In Kontrolluntersuchungen nach 3 Monaten oder später zeigte die J^{131} -Speicherungskurve der Patienten (17), (21) und (28) einen merklich

steileren Verlauf mit 24h-Werten im Normbereich. Von den Patienten (14), (16), (18) und (27) liegen aus dieser Zeit keine oder nicht verwertbare Resultate vor. Einen Anstieg der J¹³¹-Speicherung konnten wir auch bei den Patienten (10), (12) und (26) feststellen, während sich bei 3 anderen Patienten (15, 19, 29) keine nennenswerte Veränderung zeigte. Die Kurve des Patienten (23) liegt im Normbereich. Von 3 weiteren Patienten (11, 13, 20) haben wir überhaupt keine diesbezüglichen, postoperativen Untersuchungsergebnisse. (Abb. 4)

Auf einen Fall unserer Serie sei noch besonders hingewiesen (Pat. 30). Bei ihm wurde als einzigem nach der Operation eine fortlaufende Thyreoidin-Substitution notwendig. Bei täglichen Gaben von 1mg Thyreoidin fanden wir bei späteren Nachuntersuchungen nur eine minimale J¹³¹-Speicherung der Schilddrüse von 5,3⁰/₀/23h.

J¹³¹-Speicherung ⁰/₀/ca24h

Patient	vor d. Op.	bis 4 Wo. nach d. Op.	später
10	27	24,8	50
12	40	22	22/7h
14	30	14	—
15	58	43	40
16	—	11	—
17	69,5	7,5	25
18	52,5	17,5	—
19	37	30,5	23
21	51,5	11	—
23	13,5	—	24,6
26	35	24	31,5
27	46	15,7	—
28	—	15,2	35
29	37	33	20
30	23	—	5,3
			(Thyreoidin substituiert)

Tabelle 3 Visus vor und nach der Operation

Patient	vor der Operation		bis 4 Wochen nach der Operation		3 Monate und mehr nach der Operation	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	—	—	5/25	5/7	5/10	5/7
2	blind	—	5/50	5/7		
3	5/10	5/4	5/35	5/4	5/35	5/4
4	oB.	blind	5/10	blind	5/10	blind
5	Licht	5/10				
6	5/5	1/50	5/4	5/35		
7	oB.	—	oB.	oB.		
8	—	oB.				
9	5/20	5/7	5/15	5/7	5/35	5/5
10	5/20	5/20	5/20	5/20	5/20	5/20
11	5/20	5/5	1/25	5/5	1/35, 1/50	5/5
12	5/10	Handbewegg.			5/7	5/7
13	5/25	5/15	1/20	5/15	2/50	5/25
14	5/25	5/20	5/10	5/15	5/5	5/5
15	oB.	oB.	oB.	oB.	oB.	oB.
16						
17	oB.	5/20			oB.	oB.
18	5/5	5/5			5/4	5/4
19			5/5	5/15	5/5	5/5
20	5/4	5/4			5/4	5/4
21	5/7,5	5/20	5/10	5/20	5/7,5	5/20
22	5/10	blind				
23	5/4	5/4			5/5	5/5
24	5/7,5	5/7,5				
25	5/4	5/4				
26	5/10	1/50	5/7,5	5/25		
27	5/35	5/20				
28						
29	5/4	1/25	5/4	1/35		
30	1/50	5/5	blind	5/5	blind	5/5

(—) = herabgesetzt

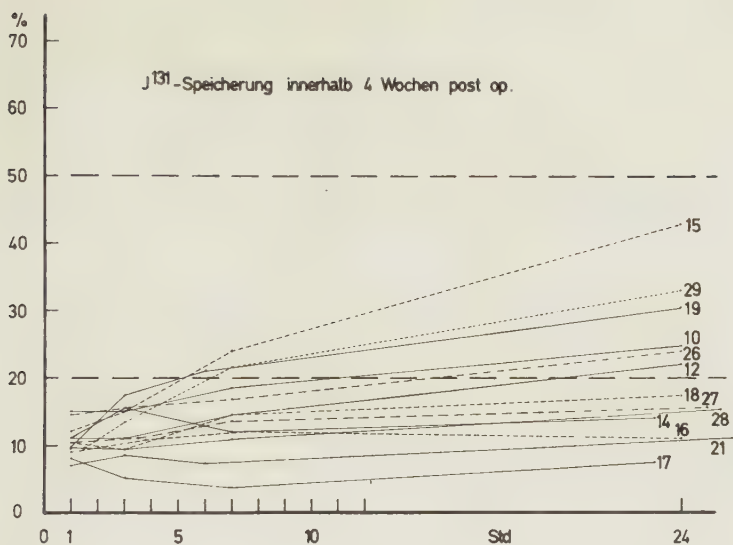


Abbildung 3

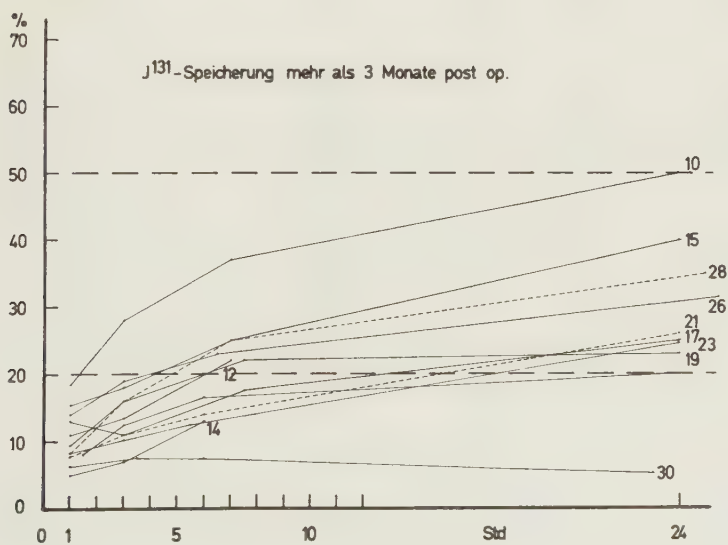


Abbildung 4

Neben der Schilddrüsenfunktion wurde nach Entfernung des Hypophysenadenoms auch die Funktion der Nebenniere durch Messung der 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoidausscheidung kontrolliert. Insgesamt war auch hier eine Herabsetzung der Funktion zu beobachten. Während im Vergleich zu den praeoperativen Werten nur 11 weiter abgesunken waren, fanden wir in 15 der 21 nachuntersuchten Fälle eine unter die Norm verminderte 17-Ketosteroidausscheidung. Weitere 5mal war diese normal, einmal erhöht.

Ähnlich teilen sich auch die Ergebnisse der Gesamtcorticoidbestimmungen auf: in den ersten 4 Wochen wurden 11mal erniedrigte Werte festgestellt, von denen sich 2 im weiteren Verlauf auf Normwerte besserten (Pat. 14, 19); ferner einmal ein erhöhter Wert (Pat. 3) und 4mal Normwerte, von denen einer später noch stark absank (Pat. 9). Ebenfalls erniedrigte Werte erbrachten die Untersuchungen nach mehr als 3 Monaten post operationem bei den Patienten (13), (15) und (30).

Demnach gliedern sich die letztbestimmten Werte nach der Operation folgendermaßen (siehe Seite 31):

Wenige Tage nach der Operation entwickelte sich bei 16 unserer Patienten ein mehr oder minder ausgeprägtes, dem Diabetes insipidus ähnliches Zustandsbild. Wir behandelten mit Pituigan. Das spezifische Gewicht des Harns lag bei fast allen Patienten dieser Gruppe zwischen 1012 und 1018, spontan oder im Konzentrationsversuch. Bei 4 Patienten (12, 21, 27, 29) konnten hier allerdings nur maximale spezifische Gewichte von 1004, 1010, 1008 bzw. 1010 erreicht werden. Bei einer Patientin (2) beobachteten wir nach der Operation ein allmähliches Absinken des spezifischen Harngewichts von 1024 auf 1012 und 1010 bei etwa konstanter Harnmenge von 1000ml/die; eine Therapie mit Pituigan wurde hier nicht eingeleitet.

Von den Patienten (21) und (26) wissen wir, daß sich bei ihnen die Polyurie im Laufe des folgenden halben Jahres ganz zurückgebildet hat. Die übrigen 9 Patienten zeigten keine Störungen in Menge und spezifischem Gewicht des ausgeschiedenen Harns.

	Fälle	erhöht	normal	erniedrigt
17-Ketosteroide	21	1	5	15
Gesamtcorticoide	19	1	5	13

Patient Nr., Geschlecht		17-Ketosteroide (mg/24h)		Gesamtcorticoide (mg/24h)	
		vor der Op.	nach der Op.*	vor der Op.	nach der Op.*
2	w	—	2,9	—	—
3	m	—	2,3	—	15,3
6	w	4,0	1,8	2,9	1,6
7	m	19,4	7,7	12,3	6,2
9	m	5,9	2,8	10,8	3,4
11	w	1,5	2,1	2,5	2,2
12	w	14,8	12,7	7,4	8,0
13	w	4,2	1,7	5,7	1,3
14	w	2,6	4,8	3,0	7,0
15	m	norm.	9,2	norm.	3,3
16	m	—	5,8	—	10,0
17	w	5,8	4,2	3,9	4,7
18	w	—	4,0	—	2,8
19	w	30,5	9,5	8,8	11,3
21	w	6,7	2,7	5,9	2,4
23	m	3,1	3,1	1,9	2,9
26	w	7,2	6,1	3,1	4,3
27	w	5,3	10,4	4,6	5,5
28	w	12,4	20,8	—	11,2
29	m	22,0	5,0	13,2	—
30	m	12,8	8,2	4,3	4,6

(*) = letztbestimmte Werte nach der Operation

Auf den weiteren Krankheitsverlauf von zwei Patienten soll an dieser Stelle besonders eingegangen werden. Der Patient (9) wurde 1958 in unserer Klinik operiert. Alle Nachuntersuchungsergebnisse der folgenden zwei Jahre sind aus dem Vorstehenden zu ersehen mit Ausnahme des J^{131} -Tests, der 1960 erstmalig gemacht wurde und eine J^{131} -Speicherung von 48%/24h ergab. In den folgenden 4 Jahren war der Patient voll leistungsfähig. Von diesem Zeitpunkt an wird er von seiner Umgebung als schläfrig und verlangsamt geschildert. Auffallend war auch sein blasses, pastöses Aussehen. Wegen des schlechten Allgemeinzustands konnten Gesichtsfeld und Visus nicht bestimmt werden. Am rechten Auge ließ sich eine subtotale Opticusatrophie feststellen. Die Röntgenleeraufnahme des Schädels zeigte eine stark erweiterte Sella mit Einbruch in die Keilbeinhöhle, denselben Befund wie 1958. Die pluriglanduläre Insuffizienz mit besonderer Betonung eines sekundären Myxoedems wurde mit Cortison, Thyreoidin und Testoviron substituiert. Der Patient konnte unter dieser Substitution in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Drei Monate später wurde er in vollkommen desorientiertem, somnolentem Zustand mit schwer zu beherrschenden Hypotonien erneut eingewiesen. Ein Carotisangiogramm legte den Verdacht auf einen rechtsseitigen, suprasellären Prozess nahe. Hinzu kamen eine hochgradige Einschränkung der J^{131} -Speicherung, die wegen der Thyreoidin-Gaben kaum zu verwerten ist, und eine 17-Ketosteroideausscheidung von nur 2,5mg/24h.

Der Patient wurde erneut operiert. Es handelte sich um ein histologisch verifiziertes, chromophobes Adenom der Hypophyse. Trotz massiver Substitution kam der Patient einen Monat nach der Operation an den Folgen der hypophysär-hypothalamischen Insuffizienz ad exitum.

Den zweiten hier besonders zu besprechenden Patienten (23) sahen wir bereits $1\frac{1}{4}$ Jahr nach der Entlassung wieder in unserer Klinik. Hier waren es Augensymptome in Form einer homonymen Diplopie durch Abducensparese rechts, die den Verdacht eines Tumorrezidivs weckten. Hinzu kamen folgende Befunde: eine weiter fortgeschrittene Entkalkung des Dorsum sellae, linksseitiger oberer Quadrantenausfall bei einem Visus von 5/5 beiderseits, eine J^{131} -Speicherung von 3,5%/24h, die nicht zu verwerten ist, da der Patient johhaltige Medikamente ein-

nahm, und eine 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoidausscheidung von 2,3 bzw. 2,8mg/24h. Die nach der ersten Operation bestehende Polyurie hatte sich zurückgebildet.

Auch dieser Patient wurde zum zweiten Male operiert. Darüber, ob es sich bei dem Rezidivtumor um ein chromophobes oder um ein Mischtypadenom handelte, konnte keine Einstimmigkeit erzielt werden. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Es wurde eine Nachbestrahlung mit Telekobalt eingeleitet.

B. Untersuchungen vor und nach der Operation

b) bei 8 Patienten mit eosinophilem Adenom bzw. Mischtypadenom von vorwiegend eosinophilem Charakter.

Von den hier zu schildernden Patienten waren fünf Frauen und drei Männer. Das Manifestationsalter lag 6mal zwischen 25 und 35 Jahren, einmal mit 37 Jahren knapp darüber, einmal bei 19 Jahren. In die Klinik kamen die Patienten zwischen $1\frac{1}{2}$ und 11 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome. Als solche erfragten wir bei 3 Patienten (C, D, E) eine Vergrößerung der Akren, einmal (C) mit gleichzeitigem Sistieren der Menses; bei 3 Patienten Kopfschmerzen (B, F, H), zu denen wenig später die akromegalen Veränderungen hinzukamen. Bei 2 Patientinnen (A, G) begann die Symptomatik mit Mensesstörungen; eine Akromegalie trat erst nach längerer Zeit auf.

Vergleichen wir das Ist- mit dem Sollgewicht nach Broca, so waren 3 Patienten deutlich übergewichtig (A, C, F).

In allen 8 Fällen zeigte das Röntgenbild des Schädels eine mehr oder minder starke Erweiterung der Sella turcica.

Störungen des Gesichtsfeldes oder des Visus wurden nur bei Patientin A festgestellt, obwohl unter der Operation weitere zweimal eine auch supraselläre Ausdehnung des Tumors gefunden wurde. Bei Patientin A handelte es sich um eine bitemporale Hemianopsie und einseitige Herabsetzung des Visus auf 5/7.

Hinweise für einen Gonadotropinausfall haben wir bei Patientin C, bei der mit dem Auftreten der Akromegalie im 19. Lebensjahr die Menses sistierten; ferner bei den Patientinnen A und G, bei denen unregelmäßige Menses im 26. bzw. 24. Lebensjahr auftraten, 10 bzw. 4 Jahre

Tabelle 4

Patient	Geschlecht	Alter	Größe cm	Gewicht kg	erstes Symptom	Akro- megalie	erweiterte Sella
A	w	36 J	171	83,5	unregelmäßige Menses	+	+
B	m	28 J	180	84,2	Kopf- schmerz	+	+
C	w	21 J	168	89	Akro- megalie	+	+
D	w	51 J			Akro- megalie	+	+
E	m	35 J	175	74	Akro- megalie	+	+
F	m	33 J	172	79,4	Kopf- schmerz	+	+
G	w	28 J	176	75,2	unregelmäßige Menses	+	+
H	w	41 J			Kopf- schmerz	+	+

Visus re	Gesichts- li feld	Grund- umsatz	J ¹³¹ %/24h	17-Keto- steroid mg/24h	Gesamt- corticoide mg/24h	Störung durch Gonado- tropinausfall	Histologie
5/7	5/4 bitemp. Hemianopsie	+ 8%		12,4	7,5	+	Mischtyp-A.
	oB.	+ 14%	57	15,9	6,6	+	Mischtyp-A.
	oB.	+ 19%	29	11,4	6,2	+	Mischtyp-A.
	oB.	+ 58%		erhöht	erhöht	oB.	eosinophiles A.
	oB.		53	13,2	5,0		eosinophiles A.
5/5	5/5 oB.	+ 6%	37	8,3	5,8		eosinophiles A.
5/4	5/4 oB.					+	eosinophiles A.
5/4	5/4 oB.		24	18,7		+	eosinophiles A.

vor den ersten akromegalen Veränderungen. Ein Jahr vor weiteren Symptomen kam es bei Patient B zu Nachlassen von Libido und Potenz.

Der Grundumsatz wurde vor der Operation bei 5 Patienten bestimmt (A, B, C, D, F). Erhöht war er nur bei Patientin D, bei der jedoch eine Struma colloides diffusa bestand. In diesem einzigen Fall stellten wir auch eine vermehrte J^{131} -Anreicherung in der Schilddrüse fest. Bei zwei weiteren Patienten (B, E) war sie nur leicht erhöht mit 57 bzw. 53 $\%$ /24h, ansonsten lag die J^{131} -Speicherung bei den Patienten C, F, H mit 29 bzw. 37 bzw. 24 $\%$ /24h im Normbereich. Bei der Patientin H war 14 Tage zuvor eine Röntgendarstellung der Gallenblase und der Nieren mit jodhaltigem Kontrastmittel gemacht worden.

Die Patientin D war 1956 in unserer Klinik. Bei ihr wurde 1959 nach zweimaliger erfolgloser Röntgenbestrahlung Au^{198} (Gesamtdosis 100 mC) in die Hypophyse implantiert. Alle anderen Patienten wurden operiert und zwar ebenfalls nach der intraduralen, transfrontalen Methode und unter derselben medikamentösen Substitution wie die zuvor geschilderten 30 Patienten mit chromophobem Adenom.

Die Frage der Bestrahlung oder Operation oder einer kombinierten Therapie ist beim eosinophilen Adenom umstrittener als beim chromophoben. Gute Erfolge nach Röntgenbestrahlung berichten WISE und Mitarb. (1955), AMER und Mitarb. (1958), HAMVI und Mitarb. (1960) sowie DECKER und LAUTER (1960). HORRAX und Mitarb. (1955) schlossen von der Bestrahlung Patienten mit sehr vermindertem Sehvermögen aus und operierten sie sofort. Von den übrigen Patienten, die nach der Rotationsmethode mit einer Herddosis von 4000r bestrahlt wurden, mußten 18,4 $\%$ nachoperiert werden, weil die erwünschte Besserung nicht eingetreten war.

Dagegen empfehlen TÖNNIS und OBERDISSE (1953), MARGUTH (1959), HEMMER (1960) nachdrücklich die operative Entfernung des Adenoms, da eine erfolgreiche Bestrahlung nicht nur Tumorgewebe, sondern auch gesundes Hypophysen- und Hypothalamusgewebe schädige. Eine weitere Folge sind arachnitische Narben im Chiasmabereich mit Gesichtsfeldeinschränkungen und Visusverfall. Ähnliche Einwände sind gegen die Implantation radioaktiver Substanzen in die Hypophyse vorzubringen.

Wie sich bei der histologischen Untersuchung des Operationspräparates in unseren 8 Fällen herausstellte, handelte es sich 3mal (Pat. A, B, C) um ein Mischtypadenom von vorwiegend eosinophilem Charakter und in den übrigen 5 Fällen um ein rein eosinophiles Adenom.

Die Patientin G kam am 5. postoperativen Tag ad exitum durch Atemlähmung infolge excessiver Hirnschwellung. Sonst sahen wir nach der Operation keine Komplikationen.

Nach dem Eingriff zeigten die Grundumsatzwerte, soweit sie bestimmt wurden, keine wesentliche Änderung. Bei Patientin D sank er auf einen nur noch leicht erhöhten Wert ab.

Die J^{131} -Speicherung ließ dagegen eine leicht absinkende Tendenz erkennen, bei Patientin C bis unter die Norm.

Grundumsatz-Werte

Patient	vor der Op.	nach der Op.
A	+ 8 ⁰ / ₀	+ 19 ⁰ / ₀
B	+ 14 ⁰ / ₀	+ 19 ⁰ / ₀
C	+ 19 ⁰ / ₀	— —
D	+ 41 ⁰ / ₀ , + 58 ⁰ / ₀	+ 33 ⁰ / ₀
E	— —	+ 17 ⁰ / ₀
F	+ 6 ⁰ / ₀	— —
G	— —	— —
H	— —	— —

J^{131} -Speicherung (⁰/₀/24h)

Patient	vor der Op.	nach der Op.
A	— —	42
B	57	30,37
C	29	14
D	erhöht	39
E	35,53	44,5
F	37	31
G	— —	— —
H	24	— —

Bei unseren 8 Patienten zeigte die 17-Ketosteroidausscheidung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht vor der Operation 5mal keine Abweichung von der Norm, bei Patientin H mit 18,76mg/24h einen erhöhten Wert, ebenso bei Patientin D. Postoperativ kam es trotz Substitution zum Absinken der Werte, besonders bei den Patienten B und C. Bei Patient B ergab eine spätere Untersuchung einen leichten Anstieg der 17-Ketosteroide. Die genauen Ergebnisse, auch die der Gesamtcorticoid-Bestimmungen, sind im folgenden zusammengefaßt:

Patient	17-Ketosteroide (mg/24h)		Gesamtcorticoide (mg/24h)	
	vor der Op.	nach der Op.	vor der Op.	nach der Op.
A	12,4	14,7	7,5	14
B	15,9	1,9/3,9	6,6	1,7/8,8
C	11,4	0,8	6,2	1,3
D	erhöht	normal	erhöht	normal
E	13,2	11,8	5	6,4
F	8,3	12,6	5,8	8,2
G	—	—	—	—
H	18,7	—	—	—

Von Interesse ist ferner der Kohlenhydratstoffwechsel bei vermehrter STH-Produktion. Bei drei unserer Patienten (C, D, H) wurde der Blutzucker bestimmt und bei den Patienten D und H eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt, die diätetisch auf einen Tagesmittelwert von 200mg⁰% Blutzucker gehalten wurde. Während wir nun nach der Au¹⁹⁸-Implantation bei Patientin D einen Rückgang des Diabetes mellitus beobachten konnten, verstärkte er sich nach der Operation bei Patientin H, sodaß täglich 60E Depot-Insulin gegeben werden mußten.

Die Harnausscheidung fanden wir nur bei Patient B leicht gestört. Anamnestisch ließ sich eine seit einem Jahr bestehende Polydypsie ohne Polyurie erfragen. Der Volhard-Versuch ergab eine etwas verzögerte Wasserausscheidung und eine Konzentrationsfähigkeit bis zum spezifischen Gewicht von 1023. Postoperativ trat bei 3 Patienten (B, C, E) eine massive Polyurie auf, die mit Pituigan behandelt wurde.

In allen Fällen fand sich weder vor noch nach der Operation eine Auffälligkeit in Blutdruck und Blutbild.

Auch unter diesen vorgeschilderten 8 Fällen von Hypophysenadenom kam es einmal zu einem Tumorrezidiv und zwar bei der Patientin A:

Praeoperativer Befund: 36 Jahre, 1,71 m, 83,5 kg, Akromegalie, schlüsselförmig erweiterte Sella, bitemporale Hemianopsie, Visus rechts 5/7, links 5/5, Grundumsatz $+ 8\%$, 17-Ketosteroide 12,4mg/24h, Gesamtcorticoide 7,5mg/24h, Harn nach Menge und spezifischem Gewicht oB.

2 $\frac{1}{2}$ Monate nach der Operation: Rückgang der bitemporalen Hemianopsie.

3 Jahre nach der Operation: 39 Jahre, 1,71 m, 92,5 kg, Gesichtsfeldeinschränkung mehr als bitemporale Hemianopsie, Grundumsatz $+ 19\%$, J¹³¹-Speicherung 42 $\frac{0}{0}$ /24h, 17-Ketosteroide 14,7mg/24h, Gesamtcorticoide 14,0mg/24h, Volhard oB., Staub-Traugott oB.

7 Jahre nach der Operation: heftigste Kopfschmerzen, die medikamentös nicht zu lindern waren, Gesichtsfeld rechts nicht zu beurteilen, links temporale Hemianopsie, Visus rechts fast amaurotisch, links 5/50, Abblassung der rechten Papille, J¹³¹-Speicherung 12,7 $\frac{0}{0}$ /24h, 17-Ketosteroide 11mg/24h.

Es wurde erneut eine Enukleation des Tumors vorgenommen, die Kapsel war nicht total zu entfernen. Unter entsprechender Substitutionstherapie war der postoperative Verlauf komplikationslos. Nach abgeschlossener Wundheilung wurde die Patientin einer Kobaltbestrahlung unterzogen. Während dieser zweimonatigen Beobachtungszeit fand sich kein Anhalt für eine Einschränkung der thyreotropen oder adrenocorticotropen Funktion.

Der Rezidivtumor erwies sich histologisch als ein vorwiegend eosinophiles Mischtypadenom wie auch der Primärtumor.

C. Ergebnisse und Diskussion.

Das Vollbild der Hypophyseninsuffizienz, wie sie nach postpartaler Nekrose, Trauma, entzündlich-granulomatösen Prozessen wie auch bei inkretorisch inaktiven Tumoren in der Sella turcica vorkommt, ist hinreichend bekannt. Da aber nach SHEEHAN und SUMMERS (1949) erst eine Zerstörung von 95% des Hypophysenvorderlappengewebes zu solcher globalen Insuffizienz führt, bleibt gerade das chromophobe Adenom lange stumm und macht sich dann durch selektive oder allmählich zunehmende globale Tropinausfälle (MORANDI und Mitarb., 1957) wie auch durch sein expansives Wachstum bemerkbar. In der Klinik gilt den Frühsymptomen das besondere Interesse, und als solche wären nach HUBBLE (1952) Zeichen des Gonadotropinausfalls in erster Linie zu erwarten.

Unter unseren 17 Frauen mit chromophobem Adenom konnten wir bei 4 eine sekundäre Amenorrhoe 8–28 Jahre vor der Klinikaufnahme erfragen. In keinem Fall war eine hypophysäre Genese der Störung in Betracht gezogen worden. Die relativ kleine Zahl ergibt sich aus dem Alter der Patientinnen, das bei Manifestation der Krankheit hauptsächlich im 5. und 6. Lebensjahrzehnt lag, sodaß Angaben über Mensesstörung hier nicht zu verwerten sind. Unter den 13 Männern gaben 7 Potenzstörung und Verminderung bzw. Erlöschen der Libido an. Da Potenz- und Libidostörung von Männern gern dissimuliert werden, sind die angegebenen Zahlen eher als zu niedrig zu bewerten.

MOGENSEN (1957) berichtet 5mal von verminderter Potenz und 25mal von sekundärer Amenorrhoe oder Mensesstörung bei 21 Männern und

26 Frauen mit chromophobem Adenom. HEMMER (1960) sah in seinem Krankengut bei allen Frauen unter 45 Jahren Regelstörungen, nur bei $\frac{1}{3}$ der männlichen Patienten Potenzstörungen. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei anderen Autoren (TÖNNIS und OBERDISSE, 1953; YOUNGHASBAND und Mitarb., 1952; MICHARD, 1958; RANDALL, 1962).

Die Ergebnisse der endokrinen Untersuchungen bei unseren insgesamt 38 Patienten vor und nach der Operation sind im folgenden noch einmal tabellarisch zusammengefaßt.

Bei den chromophoben Adenomen ergab die Grundumsatzbestimmung vor der Operation unter 14 Fällen 10 normale Werte, 3 an der oberen und einen an der unteren Normgrenze. Nach der Operation hat sich ein Wert an der oberen Normgrenze normalisiert, während sich ein zweiter aus dieser Gruppe deutlich erhöht hatte.

MARGUTH (1964) fand 62% der Werte innerhalb der normalen Streubreite, 13% erhöht und 25% deutlich erniedrigt; MICHARD (1958) unter 17 Werten 11 erniedrigt und 6 normal; MOGENSEN (1957) unter 30 Werten 25 normal und 5 erniedrigt; TÖNNIS und OBERDISSE (1953) 20 normale, 7 erhöhte und 18 erniedrigte Werte.

Einen genaueren Aufschluß über die Schilddrüsenfunktion geben der Radiojodtest in Form des sogenannten 2-Phasen-Studiums mit einer Treffsicherheit von 70–90% (MÜLLER und Mitarb., 1962), nach KLEIN (1964) sogar bis 95%, und die Bestimmung des PBI, ebenfalls mit 90–95% Sicherheit. Diese Tests werden auch als Maßstab für die Schilddrüsenfunktion nach Hypophysektomie und für eine gegebenenfalls notwendige Substitution bevorzugt (LI und Mitarb., 1955; SKANSE, 1961; FALKHEDEN und Mitarb., 1962).

Die J^{131} -Speicherung der Schilddrüse wurde bei 18 Patienten unserer Serie gemessen und 12mal im Normbereich, 3mal erhöht und 3mal erniedrigt gefunden. Die Ergebnisse von MICHARD (1958) teilen sich in gleicher Weise auf, ebenso die der wenigen von HÖKFELT und LUFT (1959) untersuchten Fälle. Innerhalb der ersten vier Wochen nach der Operation fand sich allgemein eine reduzierte J^{131} -Speicherung, die

	GRUNDUMSATZ		RADIOJOD-TEST		17-KETOSTEROIDE		GESAMTCORTICOIDE		STAUB-TRAUGOTT		VOLHARD		ELEKTROLYTE		R R
FALL	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.
1															=
2						↓↓					x				=
3	=					↓↓		↑↑			=				↓
4												x			=
5						↓↓		↓↓			x				↓
6	=	=				↓↓	↓↓	↓↓	↓↓		(x)	x			=
7						=	↓↓	=	↓↓						↓
8	=					=		=		=	=				=
9	=					↓↓	↓↓	=	↓↓	=	=				=
10			=	↓					(x)		=	x			=
11	↑	=				↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	=	=				↓
12	=		=	↓		↑↑	=	=	=	(x)		x			=
13	↑		=			↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	(x)	(x)	x			=
14	↑	↑↑	=	↓↓		↓↓	↓↓	↓↓	=	(x)	(x)	x	=		=
15	=		↑↑	=		=	=	↓↓	(x)		=	x			↓
16				↓↓		↓↓		=			=		=		=
17			↑↑	=		=	↓↓	↓↓			=				=
18			↑↑	↓↓		↓↓		↓↓			=	x	=		=
19	=	=	=	=		↑↑	=	=			=				=
20			=			↑↑		↑↑	↓↓		=		=		=
21			↑	=		=	↓↓	↓↓			(x)	x	=		=
22			=			=		=			=		=		↓
23			↓↓			↓↓	↓↓	↓↓	↓↓				=		↓↓
24	=		=			↑↑		↓↓			=				=
25	=		↓↓			↓↓		↓↓			=				=
26	↓		=	=		=	↓	↓↓	↓↓		=	x			=
27	=		=	↓↓		↓↓	=	↓↓	↓↓		=		=		=
28				=		=	↑↑		=		=				=
29			=	↓		↑↑	↓↓	↑↑			=	x	=		=
30			↓	↓↓		=	=	↓↓	↓↓		=				=
A	=	=		=		=	=	=	↑↑						=
B	=	=	↑	=		=	↓↓	↓	=		(x)				=
C	=		=	↓↓		=	↓↓	↓	↓↓	=		x			=
D	↑↑	↑	↑↑	=		↑↑	=	↑↑	=	x					=
E		=	↑	=		=	=	↓↓	↓						=
F	=		=	=		=	=	↓↓	=						=
G															=
H			=			↑↑			x						=

= normal

x pathologisch

↑ obere Normgrenze

↑↑ erhöht

↓ untere Normgrenze

↓↓ erniedrigt

sich bei den später nochmals untersuchten Fällen bis auf vereinzelte Ausnahmen wieder erhöht hat, wenn auch praeoperative Werte bis auf 2mal nicht erreicht wurden.

Es wäre zu erwägen, ob das anfängliche Absinken auf den Kontakt der Patienten mit Jod durch die Wunddesinfektion zurückzuführen ist. Andererseits beobachteten LI und Mitarb. (1955) nach inkompletter Hypophysectomie, wenn überhaupt, dann nur vorübergehend einen Abfall der J^{131} -Speicherung, nach totaler Hypophysectomie einen solchen auf Werte des Myxoedems.

Unter den 5 von 8 Fällen mit eosinophilem Adenom, bei denen der Grundumsatz bestimmt wurde, war ein erhöhter Wert, der postoperativ zur oberen Normgrenze absank. Die übrigen waren normal. Nur in diesem einzigen Fall – es bestand hier eine Struma colloidales diffusa – war auch der Radiojodtest deutlich erhöht, der sonst 3mal im Normbereich, 2mal an der oberen Normgrenze lag. Nach der Operation war auch hier allgemein ein Absinken der Werte zu beobachten.

Experimentelle Studien an Mensch und Tier lassen vermuten, daß das STH direkt einen Effekt auf den O_2 -Verbrauch hat und somit im Falle der Überproduktion extrathyreoidal einen Anstieg des Grundumsatzes verursacht. Dafür sprechen auch Beobachtungen von Mc. CULLAGH (1950) und WEISSBECKER (1958), die bei Akromegalie-Patienten mit gesteigertem Grundumsatz keine erhöhte J^{131} -Speicherung fanden.

Die 17-Ketosteroide waren bei 23 unserer 30 Fälle mit chromophobem Adenom 9mal normal, 5mal erhöht und 9mal erniedrigt. Nach der Operation waren 2 erhöhte Werte auf die Norm, ein 3. auf einen erniedrigten Wert abgesunken. Auch von den vorher normalen waren 3 auf erniedrigte Werte, einer auf einen Wert an der unteren Normgrenze abgesunken. Nach der Operation fand sich nur ein einziger erhöhter Wert.

Die Gesamtcorticoide waren vor der Operation bei 22 Fällen untersucht und davon 7mal normal, 2mal erhöht und 13mal erniedrigt. Nach der Operation waren 3 normale und ein erhöhter Wert stark abgesunken.

LUFT und Mitarb. (1955) beschrieben ein Absinken der 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoid-Ausscheidung nach Hypophysektomie als konstantes Ergebnis, PESONEN und LAITINEN (1962) dagegen nur in einem Teil der Fälle. Auch die Beobachtungen bei hormonell inaktiven Hypophysenadenomen teilen sich in solche, die mit dem Tumor immer eine Unterfunktion des Nebennierenrinden-Systems verbinden (BRILMAYER, 1955; TÖNNIS und Mitarb., 1955; GREGORIS und CECOTTO, 1957; BRILMAYER und Mitarb., 1957; TÖNNIS und LOEW, 1957; MARGUTH, 1959; RANDALL, 1962), und andere, die unterschiedliche Ergebnisse aufzeigen.

17-Ketosteroidausscheidung

	Fälle	erhöht	normal	erniedrigt
TÖNNIS, OBERDISSE (1953)	30	10	9	11
MOGENSEN (1957)	37		29	8
MICHARD (1958)	21	1	5	15
HÖKFELT, LUFT (1959)	6		5	1
Unsere Serie	23	5	9	9

HENI (1957) beschreibt bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz im Vergleich zur primären eine meist nur geringe Symptomatik. STU-
DER und LEHMANN (1965) weisen in diesem Zusammenhang auf die
Möglichkeit einer teilweisen Funktionsübernahme der zerstörten Hypo-
physe durch die Rachendachhypophyse hin.

Gesamtcorticoidausscheidung

	Fälle	erhöht	normal	erniedrigt
TÖNNIS, OBERDISSE (1953)	27	16	4	7
MOGENSEN (1957)	19	1	13	5
MICHARD (1958)	18	1	7	10
HÖKFELT, LUFT (1959)	6		5	1
Unsere Serie	22	2	7	13

Bei den eosinophilen Adenomen fanden sich unter 7 von 8 Fällen 2 mit erhöhter 17-Ketosteroidausscheidung, die übrigen waren normal. Die Gesamtcorticoidausscheidung ergab unter 6 untersuchten Fällen einen erhöhten, 2 erniedrigte, 1 normalen Wert und 2 Werte an der unteren Normgrenze.

De PEDRINI und Mitarb. haben 1953 eine Versuchsreihe veröffentlicht, in der sie nach STH-Gaben eine Erhöhung aller Steroidfraktionen im Urin fanden. Untersuchungen an Akromegalie-Kranken bestätigten diese Aussage nicht uneingeschränkt. Nach DECOURT und Mitarb. (1953) kann die Akromegalie mit Hyperfunktion einhergehen, doch fanden sich auch normale Werte. Von ähnlicher Verteilung berichten auch LEDERER und Mitarb. (1963), TÖNNIS und Mitarb. (1955) sahen beim eosinophilen Adenom sowohl normale als auch leicht erhöhte und erniedrigte Werte, MARGUTH (1959) nur erhöhte Corticoidausscheidung, während WEISSBECKER (1958) 17-Ketosteroide und Gesamtcorticoide in allen Fällen normal fand.

Bei der Interpretation dieser unterschiedlichen Ergebnisse ist zu beachten, daß bei Adenomen, bei denen primär eine sekretorische Über-

funktion vorliegt, sich nach längerem Bestehen ein allgemeiner Verfall einstellen kann. Zeichen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz treten in den Vordergrund.

Der Kohlenhydrathaushalt war unter 8 diesbezüglich untersuchten Fällen mit chromophobem Adenom 5mal im Sinne einer latenten diabetischen Stoffwechsellaage gestört, während sich unter 3 der 8 eosinophilen Adenome 2 mit manifestem Diabetes mellitus und 1 mit normaler Blutzuckerkurve nach Staub-Traugott fanden. Nach Berichten aus der Literatur ist beim eosinophilen Adenom häufiger als beim chromophoben eine Störung im Kohlenhydrathaushalt anzutreffen. TÖNNIS und Oberdisse (1953) sahen unter 46 Fällen 10mal einen manifesten und 5mal einen latenten Diabetes mellitus, HAMVI und Mitarb. (1960) unter 27 Fällen 4mal manifesten und 7mal latenten Diabetes, WISE und Mitarb. (1955) unter 33 Fällen 2mal Diabetes und 14mal abnorme Glucosetoleranz, ebenso WEISSBECKER (1958) bei $\frac{1}{3}$ seiner Fälle manifesten oder latenten Diabetes.

Was die Serumelektrolyte anbetrifft, konnten wir in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur keine Abweichung von der Norm feststellen (HOFF, 1962; HENI, 1957). MICHARD (1958) billigt den Elektrolyten höchstens im hypophysären Koma einen Aussagewert über die Nebennierenrinden-Funktion zu. LIPSETT und PEARSON (1956) haben bei ihren Untersuchungen des P-, Ca- und N-Spiegels im Serum nach Hypophysektomie keine Veränderung feststellen können. Dagegen ergab die Bestimmung der Mineralien im Urin bei verminderter Corticoidausscheidung einen erhöhten Natriumgehalt und leicht erniedrigte Kaliumkonzentration und entsprechend eine Natriumverarmung und Kaliumretention des Organismus. Diese Störungen sind jedoch nicht so ausgeprägt wie bei Morbus Addison und durch ACTH-Gabe zu normalisieren (BRILMAYER, auf d. HAAR, 1959; BRILMAYER und Mitarb., 1957).

Vor der Operation konnten wir einen Diabetes insipidus bei unseren Patienten nicht eruieren; nach der Operation entwickelte sich in insgesamt 17 Fällen ein mehr oder minder ausgeprägtes, dem Diabetes insipidus ähnliches Zustandsbild mit maximalen spezifischen Gewichten des Harns zwischen 1004 und 1018. (Die Tabelle enthält nur die Fälle,

bei denen ein Konzentrationsversuch durchgeführt wurde.) Von 2 Patienten wissen wir, daß sich die Polyurie im Laufe des folgenden halben Jahres ganz normalisiert hat. Die übrigen Fälle wurden diesbezüglich nicht weiter verfolgt. LUFT und Mitarb. (1955) beschreiben ebenfalls dies postoperative, Diabetes-insipidus-ähnliche Syndrom, das sich in längstens 19 Monaten immer zurückgebildet hat. Nach BOULET und Mitarb. (1961) entspricht diese vorübergehende Polyurie einer funktionellen Läsion der supraoptico-hypophysären Zentren durch das Operationstrauma. Dagegen ist der fortbestehende Diabetes insipidus auf eine Zerstörung der Nuclei supraopticus und paraventricularis zurückzuführen und die Polyurie vom Grad der Zerstörung wie auch von der zu leistenden osmotischen Arbeit abhängig (LIPSETT und PEARSON, 1956, 1957; LIPSETT und Mitarb., 1956).

Zur Diagnose des chromophoben wie des eosinophilen Hypophysenadenoms trägt die Untersuchung von Blutdruck und Blutbild nichts bei. ASCHKENASY und Mitarb. (1952) haben genaue Studien des Blutbilds und Knochenmarks bei verschiedenen Hypophysentumoren vorgenommen und in einem Teil der Fälle mäßige Anämie, ganz vereinzelt leichten Anstieg der Eosinophilen, keine Knochenmarksveränderungen feststellen können.

Direktes Zeichen der STH-Überproduktion und Characteristicum der Krankheit ist die Akromegalie, die in allen Fällen von eosinophilem Adenom anzutreffen ist. Unsere Beobachtung stimmt darin mit der von JORES und NOWAKOWSKY (1964), WISE und Mitarb. (1955) und anderen überein.

Neben all den bisher aufgezeigten somatischen Störungen bestehen bei einem Teil der Patienten auch psychische Veränderungen im Sinne der „hypophyso-diencephalen Antriebs- und Aktivitätsstörung“ (SCHÜR-MANN, 1951). Sie äußert sich in Spontaneitätsschwund, Trägheit, Verlangsamung, Teilnahmslosigkeit, Passivität. An diesem Psychosyndrom sind sowohl die oft suprasellär entwickelten chromophoben Adenome wie auch die meist intrasellär bleibenden eosinophilen Adenome in gleicher Weise beteiligt. Der Beginn der Wesensveränderung fällt in sehr vielen Fällen mit dem Auftreten der ersten endokrinen Dysregulation nahe

zusammen, sodaß die Vermutung der endokrinen Mitverursachung dieser Wesensveränderung nahegelegt wird.

Zusammenfassend ergibt sich aus der endokrinologischen Diagnostik an 25 diesbezüglich untersuchten von unseren 30 Fällen mit chromophobem Adenom, daß mit den angewandten Untersuchungsmethoden nur in 16 Fällen eine Veränderung im Sinne einer Hypofunktion erfaßt wurde. Somit gehört nach wie vor die ophthalmologische und röntgenologische Untersuchung zur Diagnostik der Hypophysenadenome, insbesondere zu der der hormonell inaktiven Tumoren.

Die typische Scheuklappenhemianopsie bildet sich erst im Laufe der Zeit aus und es bestehen anfangs nur kleine bitemporale, parazentrale Skotome oder mehr oder minder vollständige Quadrantenausfälle, die sich unter der uncharakteristischen Angabe der Sehverschlechterung verbergen. Bei einer Visusprüfung fallen solch geringe Ausfälle nicht ins Gewicht und es ist zu diesem Zeitpunkt allein eine genaue Gesichtsfeldprüfung in der Lage, den Befund zu klären. NOVER (1965) wies darauf an Hand von Untersuchungen an 100 Patienten hin, bei denen 90 einen pathologischen Gesichtsfeldbefund, dagegen nur 73 einen eingeschränkten Visus hatten. Von unseren 30 Patienten wiesen 29 einen pathologischen Gesichtsfeldbefund auf, während nur 21 von 27 Untersuchungen herabgesetzten Visus ergaben. CHAMBLIN und DAVIDOFF (1962) geben die Gesichtsfeldeinschränkung in 96% der Fälle an, BRILMAYER und Mitarb. (1957) in 95%, WISE und Mitarb. (1955) in allen Fällen. Dabei läßt die Art des Ausfalls und gegebenenfalls hinzutretende andere ophthalmologische Befunde wie Muskelparesen, Exophthalmus, Pupillenreaktion, Stauungspapille, Papillenabblassung usw. sehr genaue Rückschlüsse auf die Wachstumsrichtung des Tumors zu (SOKOLOVA, 1955).

Den für Hypophysenadenome typischen symmetrischen Ausfall (HUBER, 1956) sahen wir in unserem Krankengut in Form der inkompletten oder vollständigen bitemporalen Hemianopsie 13mal, sowie 7mal einen bitemporalen oberen Quadrantenausfall. In der Literatur finden wir die bitemporale Hemianopsie mit 52% (NOVER, 1962), 51% (SOKOLOVA, 1955), 67,5% (WISE und Mitarb., 1955), 50% (HEIMBACH, 1959), 60%

(TÖNNIS und OBERDISSE, 1953) angegeben. Ähnlich sind die Untersuchungen von MOGENSEN (1957) und MARGUTH (1959). Der übrige Anteil der Gesichtsfeldbefunde verteilt sich auf einseitige, seitenbetonte oder homonyme Einschränkungen.

Aber nicht nur in den Anfangsstadien der Erkrankung, sondern auch für die weitere Verlaufsbeobachtung nach der Operation, für die Früherkennung eines Tumorrezidivs (NOVER, 1965; MARGUTH und NOVER, 1964; CHAMBLIN und DAVIDOFF, 1962), zur Kontrolle erfolgreicher Rotationsbestrahlung (HORRAX und Mitarb., 1955) sowie anderer radiologischer Behandlungen (CHAMBLIN und DAVIDOFF, 1962) kommt der Untersuchung am Perimeter besondere Bedeutung zu.

Entsprechend der selteneren suprasellären Ausdehnung des eosinophilen Adenoms ist auch Visus und Gesichtsfeld nicht so konstant beeinträchtigt wie beim chromophoben Adenom. Sie sind in etwa der Hälfte der Fälle zu beobachten (MARGUTH, 1959; HAMVI und Mitarb., 1960; u. a.).

Die Sehverschlechterung ist Operationsindikation. Besonders rasches Eingreifen erfordert eine plötzlich auftretende Amaurose, die immer auf eine Blutung zurückzuführen ist. Ursache sind abnorm gebaute Gefäße; oder es kommt durch Verlegung der zum Adenom führenden Gefäße zu Nekrose und Blutung. Sie ist auch eine häufige Komplikation bei der Röntgenbestrahlung der Hypophysenadenome (UIHLEIN und Mitarb., 1957).

Ein weiteres, meist anzutreffendes Symptom beim chromophoben Adenom ist die erweiterte Sella. Über die Häufigkeit der typischen Ballonsella gehen die Beobachtungen auseinander: TÖNNIS und LOEW (1957) geben sie in der überwiegenden Mehrzahl an, während JEFFERSON und LEWTAS (1964) sie nur in 16% ihrer Fälle feststellen konnten. Dagegen ist die erweiterte Sella schlechthin bei allen daraufhin untersuchten Patienten nachweisbar. Unsere Ergebnisse stimmen damit überein. Auch in unseren 8 Fällen von eosinophilem Adenom konnten wir eine erweiterte Sella feststellen und fanden bei WISE und Mitarb. (1955) ebensolche Beobachtung, während TÖNNIS und OBERDISSE (1953) in ihrem Krankengut nicht immer Sellaveränderungen trotz Vorliegen eines Adenoms sahen.

Die erweiterte Sella allein läßt jedoch die Diagnose eines Hypophysenadenoms nicht stellen, da auch länger bestehende intrakranielle Druckerhöhung eine Sellavergrößerung hervorruft. Eine Differentialdiagnose der verschiedenen Hypophysenadenome an Hand von Röntgenaufnahmen der Sella, wie sie TÖNNIS und Mitarbeiter (1957) bei 134 Fällen versuchten, ist nicht möglich. KOVACS und COTH (1958) konnten zeigen, daß eine pathologische Sellagröße in den allermeisten Fällen auch abweichende Hypophysenfunktion bedeutet.

Der häufig und oft auch als Frühsymptom angegebene Kopfschmerz kann bei der Vielzahl intra- wie auch extrakranieller Erkrankungen, bei denen er auftritt, nur am Rande als Diagnostikum erwähnt werden. Bei Hypophysenadenomen wird er meist frontal oder in der Nasenwurzel lokalisiert und geht oft zurück, wenn das Diaphragma sellae dem Druck des sich ausdehnenden Adenoms nachgibt (SCHÜRMANN und ULBRICHT, 1966).

In seiner Symptomatik steht das Mischtypadenom zwischen dem chromophoben und dem eosinophilen (BRILMAYER und Mitarb., 1957). Es ist ein inkretorisch aktiver Tumor (MARGUTH, 1959), wie auch MÜLLER (1964) durch histochemische Untersuchungen nachweisen konnte. In 33% der Fälle geht er mit akromegalen Veränderungen einher.

Nach Untersuchungen von MARGUTH und NOVER (1964) stellen die mischzelligen Adenome 88,8% der Rezidive, von denen $\frac{2}{3}$ innerhalb der 5-Jahresgrenze auftreten.

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Untersuchungsergebnisse, Therapie und postoperative Beobachtungen bei 30 Patienten mit chromophobem Adenom der Hypophyse geschildert unter besonderer Berücksichtigung der endokrinen Symptomatik.

Wie aus der Kasuistik hervorgeht, wurden in 16 von 25 diesbezüglich untersuchten Fällen Veränderungen im Sinne eines Hypopituitarismus beobachtet, wie er nach pathophysiologischen Kenntnissen bei hormonell inaktiven Tumoren der Hypophyse zu erwarten ist. Die Untersuchungen erstreckten sich auf Grundumsatz, J^{131} -Speicherung der Schilddrüse, 17-Ketosteroid- und Gesamtcorticoid-Ausscheidung, Störung im Kohlenhydrathaushalt, Serum-Elektrolytspiegel, Störungen durch Gonadotropinausfall sowie Störungen des Hypothalamus-Neurohypophysensystems.

In den 5 Fällen mit eosinophilem Adenom und den 3 Fällen mit Mischtypadenom sind neben den Zeichen endokriner Hyperfunktion auch solche der Hypofunktion vorhanden.

Neben den endokrinen werden die ophthalmologischen und röntgenologischen Befunde besprochen, denen bei der Konstanz ihres Auftretens für die Diagnose des Hypophysenadenoms nach wie vor große Bedeutung beigemessen werden muß.

E. Dokumentation der Fälle

Fall	Name	Alter	Op.-Jahr
1	T., Adolf	53 J.	1955
2	D., Katharina	54 J.	1956
3	O., Eduard	52 J.	1957
4	K., Ellen	54 J.	1957
5	K., Martin	41 J.	1957
6	B., Henriette	48 J.	1958
7	L., Martin	54 J.	1958
8	I., Wilhelmine	63 J.	1958
9	O., Richard	45 J.	1958
10	R., Martha	38 J.	1959
11	K., Rosa	50 J.	1959
12	P., Ruth	21 J.	1960
13	N., Lina	57 J.	1960
14	S., Anna	54 J.	1960
15	N., Oskar	34 J.	1961
16	W., Hermann	58 J.	1961
17	B., Margarethe	56 J.	1962
18	V., Margarethe	40 J.	1962
19	E., Ingeborg	54 J.	1962
20	B., Hans-Hubert	27 J.	1962
21	K., Maria	51 J.	1963
22	F., Anton	51 J.	1963
23	S., Juan	60 J.	1963
24	G., Laura	57 J.	1963
25	L., Tilko	58 J.	1963
26	A., Käthe	48 J.	1964
27	C., Eugenie	63 J.	1964
28	H., Helene	43 J.	1964
29	S., Rüdiger	25 J.	1964
30	H., Fritz	55 J.	1963

Fall	Name	Alter	Op.-Jahr
A	S., Ilse	36 J.	1957
B	G., Peter	28 J.	1962
C	M., Mathilde	21 J.	1962
D	S., Johanna	51 J.	1959
E	G., Oskar	35 J.	1962
F	M., Giuseppe	33 J.	1962
G	B., Gisela	28 J.	1964
H	P., Rosa	41 J.	1964

F. Literaturverzeichnis

- Amer, B., M. Lindgren, B. Lindqvist
Results of Roentgen Treatment of Acromegaly
Acta endocrin. **29**, 575 (1958)
- Aschkenasy, A., H. Hecaen, P. Rebufat, A. Peroney
Etude sur la cytologie du sang et de la moelle osseuse dans les tumeurs de l'hypophyse
Ann. Méd. **53**, 493–509 (1952)
- Bishopric, G. A., N. H. Garrett, W. M. Nicholson
Clinical value of the TSH test in the diagnosis of thyroid diseases
Amer. J. Med. **18**, 15–19 (1955)
- Boulet, P., J. Mirouze, B. Barjon, J. C. Dauverchain
Etude des polyuries survenant après hypophysectomie d'indication tumorale
Sem. Hop. Paris **37**, 1752–1758 (1961)
- Brilmayer, H.
Bedeutung der Harncorticoidbestimmung für Diagnostik, operative Behandlung und Prognose von Hypophysenadenomen
Klin. Wschr. 1955, 8–10
- Brilmayer, H., K. auf d. Haar
Über den Salzstoffwechsel bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Untersuchungen des Na- und K-Haushalts bei Hypophysenadenomen
Zbl. Neurochir. **19**, 44 (1959)
- Brilmayer, H., F. Marguth, W. Müller
Das Mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den chromophoben Hypophysentumor
Acta neuroveg. **15**, (1957)
- Chamblin, M., L. M. Davidoff
Ophthalmologic criteria in diagnosis and management of pituitary tumors
J. Neurosurg. **19**, 9–18 (1962)
- Combined Staff Clinic
The Adenohypophysis
Amer. J. Med. **34**, 365–378 (1963)
- Cullagh, E. P. Mc., A. Gold, J. B. R. Mc. Kendry
Radioactive iodine uptake in the hypermetabolism of acromegaly
J. Clin. Endocrin. **10**, 687 (1950)
- Decker, K., H. Lauter
Behandlungsergebnisse bei Hypophysengeschwülsten
Dtsch. med. Wschr. **85**, 468 (1960)
- Decourt, J., M. F. Jayle, J. P. Michard, J. Louchart
Les modifications des fonctions cortico-surrénales au cours de l'acromégalie. A propos de 7 observations
Ann. Endocrin. **14**, 413–428 (1953)

- Falkheden, T., A. Norin, B. Sjögren, B. Skanse
Thyroid function and basal metabolic rate following hypophysectomy
in man
Acta endocrin. **41**, 457 (1962)
- Gregoris, L., C. Cecotto
Studio clinico-ormonale negli adenomi cromofobi dell'ipofisi ed in cas
die neoplasie iuxtaipofisarie
Acta med. patavina **17**, 253–276 (1957)
- Hamvi, G. J., T. G. Skillman, K. C. Tufts jr.
Acromegaly
Amer. J. Med. **29**, 690–699 (1960)
- Heimbach, S. B.
Follow-up Studies on 105 Cases of Verified Chromophobe and Acidophile
Pituitary Adenomata after Treatment by Transfrontal Operation and X-Rax
Irradiation
Acta neurochir. **7**, 101 (1959)
- Hemmer, R.
Hypophysengeschwülste und ihre operative Behandlung
Med. Welt 1507–1510 (1960)
- Heni, F.
Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System
Klinik d. Gegenwart **4**, 215 (1957)
- Hökfelt, B., R. Luft, D. Ikkos, H. Olivecrona, J. Sekkenes
The immediate Effect of Hypophysectomy and Section of the Pituitary
Stalk on the Urinary Steroid Excretion in Man
Acta endocrin. **30**, 29–36 (1959)
- Hökfelt, B., R. Luft
The Effect of Suprasellar Tumours on the Regulation of Adrenocortical
Funktion
Acta endocrin. **32**, 177–186 (1959)
- Hoff, F.
Klinische Physiologie und Pathologie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1962
- Horrax, G., M. J. Smedal, J. G. Trump, R. C. Granke, K. A. Wright
Present-day Treatment of Pituitary Adenomas
New Engl. J. Med. **252**, 524–526 (1955)
- Hubble, G. zit. nach Morandi
Lancet **I**, 1123 (1952)
- Huber, A.
Augensymptome bei Hirntumoren
Bern-Stuttgart 1956
- Jefferson, A., N. Lewtas
Radiological Signs in the Long-Term Management of Treated
Chromophobe Pituitary Adenomata
Acta neurochir. **XI**, **5**, 694 (1964)

- Jores, A., H. Nowakowski
Praktische Endocrinologie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
- Klein, E.
Zur Frage der Beurteilung der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
Dtsch. med. Wschr. **89/1**, 53 (1964)
- Kovacs, A., E. Cóth
Sellagröße und Hypophysenfunktion
Fortschritte Röntgenstr. **88**, 211–224 (1958)
- Labhart, A.
Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag, Berlin 1957
- Lederer, J., R. Pasleau, J. Bataille
La fonction cortico-surrénalienne des acromégales
Ann. Endocrin. **24**, 897–902 (1963)
- Li, M. C., J. E. Rall, J. P. Mc. Lean, M. B. Lipsett, B. S. Ray, O. H. Pearson
Thyroid function following hypophysectomy in man
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism **15**, 1228–1238 (1955)
- Liddle, G. W., H. L. Estep, J. W. Kendall, W. C. Williams, A. W. Townes
Clinical application of a new test of pituitary reserve
J. Clin. Endocrin. **19**, 875–894 (1959)
- Lipsett, M. B., J. P. Mc. Lean, C. D. West, M. C. Li, O. H. Pearson
An analysis of the polyuria induced by hypophysectomy in man
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism **16**, 183–195 (1956)
- Lipsett, M. P., O. H. Pearson
Effects of hypophysectomy in man
Med. Clin. N. Amer. **40**, 773–786 (1956)
- Lipsett, M. B., O. H. Pearson
Further studies of diabetes insipidus following hypophysectomy in man
J. Labor a. Clin. Med. **49**, 190–199 (1957)
- Luft, R., H. Olivecrona, U. v. Euler, D. Ikkos, H. Ljungren, L. B. Nilsson,
J. Sekkenes, B. Sjögren, H. J. Waschewsky
Die endocrinen Insuffizienzen nach der Hypophysektomie beim Menschen
Helv. med. acta, Ser. A **22**, 338–350/380–383 (1955)
- Marguth, F.
Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Hypophysenadenome
Zbl. Neurochir. **19**, 108 (1959)
- Marguth, F.
Zur Pathogenese endocriner Funktionsstörungen bei raumfordernden
intrakraniellen Prozessen
Beiträge zur Neurochirurgie **7**, (1964)
- Marguth, F., A. Nover
Morphologie und Klinik der Hypophysenadenomrezidive
Acta neurochir. **XI**, 5, 716 (1964)

- Michard, J. P.
Endocrinologie
In G. Guiot: Adénomes hypophysaires, Masson et Cie. (1958)
- Mogensen, E. F.
Chromophobe Adenoma of the Pituitary Gland
Acta endocrin. **24**, 135–152 (1957)
- Morandi, L., G. Clemençon, H. Amstein
Die klinischen Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
Schweiz. med. Wschr. **87**, 867 (1957)
- Müller, F., O. Seifert, H. v. Kress
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik
München, 1962
- Müller, W.
Über die Verteilung von Ribonukleinsäure in Hypophysenadenomen
Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. **186**, 190 (1964)
- Nover, A.
Augensymptome bei Hypophysenadenomen
Dtsch. med. Wschr. **87**, 1381–1384 (1962)
- Nover, A.
Der Beitrag des Augenarztes zur Frühdiagnose von Hirntumoren
Vortrag, 6. Neurolog. Fortbildungskurs, 1965
- Pedrinì, P. De, L. di Girolamo, R. Magliocca, A. Natoli, V. Patrono
Influenza dell'ormone somatotropo ipofisario sulla eliminazione urinaria di steroidi Zimmermann-reagenti, di steroidi Pettenkofer-reagenti et di steroidi Fosfomolibdicoreducenti
Endocrinologica (Bologna) **21**, 289–306 (1953)
- Pesonen, S., O. Laitinen
Effect of Hypophysectomy on components of 17-ketosteroids in patients with breast carcinoma
Acta endocrin. **39**, 234–244 (1962)
- Randall, R. V.
Endocrinologic aspects of nonfunctioning pituitary tumours
J. Neurosurg. **19**, 19–21 (1962)
- Ray, B. S., R. H. Patterson
Surgical Treatment of Pituitary Adenomas
J. Neurosurg. **19**, 1–8 (1962)
- Schürmann, K.
Psychische Veränderungen bei krankhaften Prozessen im Bereich des Chiasma opticum
Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. **165**, 35 (1951)
- Schürmann, K.
Aufgaben und Probleme der Neurochirurgie
Ärztl. Wschr. **14**, 580–585 (1959)

- Schürmann, K.
Die Neurochirurgie der intrakranialen Tumoren der Mittellinie
Der Radiologe **5**, 459—473 (1965)
- Schürmann, K., W. Ulbricht
Kopf- und Gesichtsschmerz bei intrakraniellen Erkrankungen
Fortschr. Med. **84**, 93—99/132—139 (1966)
- Sheehan, H. L.
Pathophysiologie der Hypophyseninsuffizienz
Helvet. med. acta, Ser. A. **22**, 324 (1955)
- Sheehan, H. L., V. K. Summers
zit. nach Morandi
- Skanse, B.
Effect of Hypophysectomy on Thyroid Function
Acta endocrin. **38**, 166—180 (1961)
- Sokolova, O. N.
Ophthalmologische Symptome, die die Wachstumsrichtung von
Hypophysentumoren anzeigen
Fragen Neurochir. **19**, 1—19 (1955)
- Studer, H.
Der TSH-Reserve-Test mit Carbimazol. Klinische Bedeutung und
Anwendungsmöglichkeiten einer neuartigen Funktionsprüfung des
Hypophysenvorderlappens
Helvet. med. acta **29**, 275—310 (1962)
- Studer, H., U. Lehmann
in F. Escher: Hypophysektomie
Fortschr. Hals-Nasen-Ohren-Heilk., Vol. 12
Basel 1965
- Tönnis, W., H. Brilmayer, F. Marguth
Pontos de vista endocrinologicos en el tratamiento de los adenomas
hipofisarios
Fol. clin. internac. **5**, 141—143 (1955)
- Tönnis, W., G. Friedmann, H. Albrecht
Zur röntgenologischen Differentialdiagnose der Hypophysenadenome
Fortschritte Röntgenstr. **87**, 677 (1957)
- Tönnis, W., F. Loew
Raumbeengende Prozesse im Innern des Schädels
Klinik der Gegenwart **4**, 545 (1957)
- Tönnis, W., W. Müller, H. Brilmayer
Zur Problematik der „Mixed Types“ der Hypophysenadenome
Acta endocrin. **13**, 227—230 (1953)
- Tönnis, W., K. Oberdisse
Pathophysiologie, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome
Ergebn. Inn. Med. **4**, 975 (1953)

- Uihlein, A., W. M. Balfour, P. F. Donovan
Acute hemorrhage into pituitary adenomas
J. Neurosurg. **14**, 140—151 (1957)
- Weissbecker, L.
Die Akromegalie
Klinik der Gegenwart **7**, 235 (1958)
- Wise, B. L., H. A. Brown, H. C. Naffziger, E. B. Boldrey
Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharyngiomas
Surg., Gynec., Obstetrics **101**, 185—193 (1955)
- Wynn, V., O. Garrod
Spontaneous and induced water intoxication in two cases of
hypopituitarism
Brit. Med. J. **4912**, 505—508 (1955)
- Younghasband, O. Z., G. Horrax, L. M. Hurxthal, H. F. Hare, J. L. Poppen
Chromophobe pituitary tumors
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism **12**, 611—613 (1952)

An dieser Stelle möchte ich

Herrn Professor Dr. K. Schürmann

für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Hinweise und für die Durchsicht der Arbeit sehr herzlich danken.

Herrn Privatdozenten Dr. H. Dietz bin ich für seine freundliche Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 2. 6. 1939 wurde ich als Tochter des Pfarrers Gustav Zimmer und seiner Ehefrau Hanna, geb. Boelte, in Saarbrücken geboren. 1946 besuchte ich für kurze Zeit die Volksschule in Übersee am Chiemsee, nach Rückkehr aus der Evakuierung die Volksschule in Saarbrücken, von 1949 an das Städtische Mädchenrealgymnasium Saarbrücken, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung ablegte. Mit dem Sommersemester 1958 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich in Homburg/Saar im November 1960 die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester studierte ich in Homburg/Saar, Tübingen, Wien und Mainz. Im Januar 1965 schloß ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen in Mainz ab. Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Frère in Wiesbaden, auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Hanau/Main und auf der Internen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Wanne-Eickel, wo ich jetzt noch tätig bin.

